

Aus der Kinderchirurgischen Klinik der Universität München
im Dr. von Haunerschen Kinderspital
(Direktor: Prof. Dr. W. Ch. Hecker)

**FOLGEERSCHEINUNGEN DER SPLENEKTOMIE UND VERMEIDUNG IHRER
NEGATIVEN AUSWIRKUNGEN DURCH ALTERNATIVE THERAPIEMASSNAHMEN,
UNTER BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG DER REPLANTATION VON MILZGEWEBE**

Inaugural Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von
Brigitte Strasser
München
1983

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof.Dr.A.M.Holschneider

Mitberichterstatter: Prof.Dr.W.Ch. Hecker

Dekan: Prof.Dr.W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 7.Juni 1984

Meinen geliebten Eltern
in Dankbarkeit
gewidmet

1. Einleitung und Vorwort	1
2. Geschichte der Villa und ihrer Bewohner in der Gegenwartigkeit und Zukunft	2
3. Beschreibung der Villa	3
3.1. Lage	3
3.2. Bau	4
3.3. Ausstattung	5
3.4. Garten	6
3.5. Sonstiges	7
4. Beschreibung der Umgebung	8
4.1. Lage	8
4.2. Bau	9
4.3. Ausstattung	10
4.4. Garten	11
4.5. Sonstiges	12
5. Geschichte der Gebäude und der Umgebung	13
5.1. Geschichte der Gebäude	13
5.2. Geschichte der Umgebung	14
5.3. Geschichte der Anlage	15
5.4. Geschichte der Umgebung	16
5.5. Geschichte der Anlage	17
5.6. Geschichte der Umgebung	18
5.7. Geschichte der Anlage	19
5.8. Geschichte der Umgebung	20
5.9. Geschichte der Anlage	21
5.10. Geschichte der Umgebung	22
5.11. Geschichte der Anlage	23
5.12. Geschichte der Umgebung	24
5.13. Geschichte der Anlage	25
5.14. Geschichte der Umgebung	26
5.15. Geschichte der Anlage	27
5.16. Geschichte der Umgebung	28
5.17. Geschichte der Anlage	29
5.18. Geschichte der Umgebung	30
5.19. Geschichte der Anlage	31
5.20. Geschichte der Umgebung	32
5.21. Geschichte der Anlage	33
5.22. Geschichte der Umgebung	34
5.23. Geschichte der Anlage	35
5.24. Geschichte der Umgebung	36
5.25. Geschichte der Anlage	37
5.26. Geschichte der Umgebung	38
5.27. Geschichte der Anlage	39
5.28. Geschichte der Umgebung	40
5.29. Geschichte der Anlage	41
5.30. Geschichte der Umgebung	42
5.31. Geschichte der Anlage	43
5.32. Geschichte der Umgebung	44
5.33. Geschichte der Anlage	45
5.34. Geschichte der Umgebung	46
5.35. Geschichte der Anlage	47
5.36. Geschichte der Umgebung	48
5.37. Geschichte der Anlage	49
5.38. Geschichte der Umgebung	50
5.39. Geschichte der Anlage	51
5.40. Geschichte der Umgebung	52
5.41. Geschichte der Anlage	53
5.42. Geschichte der Umgebung	54
5.43. Geschichte der Anlage	55
5.44. Geschichte der Umgebung	56
5.45. Geschichte der Anlage	57
5.46. Geschichte der Umgebung	58
5.47. Geschichte der Anlage	59
5.48. Geschichte der Umgebung	60
5.49. Geschichte der Anlage	61
5.50. Geschichte der Umgebung	62
5.51. Geschichte der Anlage	63
5.52. Geschichte der Umgebung	64
5.53. Geschichte der Anlage	65
5.54. Geschichte der Umgebung	66
5.55. Geschichte der Anlage	67
5.56. Geschichte der Umgebung	68
5.57. Geschichte der Anlage	69
5.58. Geschichte der Umgebung	70
5.59. Geschichte der Anlage	71
5.60. Geschichte der Umgebung	72
5.61. Geschichte der Anlage	73
5.62. Geschichte der Umgebung	74
5.63. Geschichte der Anlage	75
5.64. Geschichte der Umgebung	76
5.65. Geschichte der Anlage	77
5.66. Geschichte der Umgebung	78
5.67. Geschichte der Anlage	79
5.68. Geschichte der Umgebung	80
5.69. Geschichte der Anlage	81
5.70. Geschichte der Umgebung	82
5.71. Geschichte der Anlage	83
5.72. Geschichte der Umgebung	84
5.73. Geschichte der Anlage	85
5.74. Geschichte der Umgebung	86
5.75. Geschichte der Anlage	87
5.76. Geschichte der Umgebung	88
5.77. Geschichte der Anlage	89
5.78. Geschichte der Umgebung	90
5.79. Geschichte der Anlage	91
5.80. Geschichte der Umgebung	92
5.81. Geschichte der Anlage	93
5.82. Geschichte der Umgebung	94
5.83. Geschichte der Anlage	95
5.84. Geschichte der Umgebung	96
5.85. Geschichte der Anlage	97
5.86. Geschichte der Umgebung	98
5.87. Geschichte der Anlage	99
5.88. Geschichte der Umgebung	100

INHALTSVERZEICHNIS

	<u>Seite</u>
1. Einleitung und Fragestellung	1
2. Verständnis der Milz und ihrer Funktionen in der Geschichte der Medizin	3
3. Funktionen der Milz	5
3.1. Hämatologische Funktionen	5
3.1.1. Aufgaben im erythrocytären System	6
3.1.2. Aufgaben im thrombocytären System	7
3.1.3. Aufgaben im leukocytären System	8
3.2. Immunologische Funktionen	10
3.2.1. Milz als Teilsystem des RES	10
3.2.2. Rolle der Milz im humoralen Abwehrsystem	12
4. Auswirkungen der Splenektomie auf den Organismus	19
4.1. Operationsmortalität	19
4.2. Frühkomplikationen	20
4.3. Störungen des Allgemeinbefindens und der vegetativen Funktionen bei splenektomierten Patienten	25
4.4. Auswirkungen der Splenektomie auf verschiedene Serumproteine	28
4.5. Auswirkungen der Splenektomie auf das Gerinnungssystem	30
4.6. Auswirkungen der Splenektomie auf Zahl und Morphologie zellulärer Blutelemente in Knochenmark und peripherem Blut	33
4.6.1. Veränderungen der Morphologie des Knochenmarks	33
4.6.2. Postoperative Entwicklung des Blutbilds	34
4.6.3. Langfristige Veränderungen im erythrocytären System	36
4.6.4. Langfristige Veränderungen im thrombocytären System	39

	<u>Seite</u>
4.6.5. Langfristige Veränderungen im leukocytären System	41
4.6.5.1. Leukocyten allgemein	41
4.6.5.2. Differentialblutbild	43
4.7. Einfluß der Milzexstirpation auf die körpereigenen Abwehrsysteme	49
4.7.1. Zelluläre Abwehr	49
4.7.1.1. Funktion des RES und der Mikrophagen	49
4.7.1.2. Aktivität von Lymphocyten und Monocyten	53
4.7.2. Humorale Abwehr	59
4.7.2.1. Serumkonzentration spezifischer, präformierter Antikörper	59
4.7.2.2. Antikörperbildung bei antigener Stimulierung	60
4.7.2.3. Serumkonzentration verschiedener Immunglobulinklassen	62
4.7.2.4. Opsonisation	71
4.8. Einfluß des Milzverlusts auf verschiedene Erkrankungen	75
4.8.1. Koronare Herzkrankheit	75
4.8.2. Malignome	76
4.8.3. Protozoeninfektionen	76
4.8.4. Virale Infektionen	77
4.8.5. Bakterielle Infektionen	78
4.8.5.1. Charakteristika und Häufigkeitsverteilung der bakteriellen Infektionen	78
4.8.5.2. Pathophysiologie der Postsplenektomie-Infektionen	83
4.8.5.3. Infektionsprophylaxe	86
5. Indikationen zur Splenektomie	92
5.1. Hämatologische Indikationen	93
5.1.1. Erkrankungen des erythrocytären Systems	94
5.1.1.1. Congenitale korpuskuläre Anämien	94
5.1.1.2. Hämoglobinopathien	96
5.1.1.3. Hämolytische Anämien durch Enzymdefekte	99

	<u>Seite</u>
5.1.1.4. Autoimmunhämolytische Anämien	100
5.1.1.5. Sonstige Anämieformen	101
5.1.2. Erkrankungen des thrombocyitären Systems	102
5.1.3. Erkrankungen des leukocyitären Systems	108
5.1.3.1. Leukopenien	108
5.1.3.2. Myeloproliferative Syndrome	109
5.1.3.3. Lymphogranulomatose (M.Hodgkin)	111
5.1.3.4. Non-Hodgkin-Lymphöme	122
5.1.4. Hypersplenismus	123
5.2. Splenektomie als immunsuppressive Maßnahme	126
5.2.1. Nierentransplantation	126
5.2.2. Lebererkrankungen	128
5.2.3. Idiopathische Lungensiderose	128
5.3. Isolierte Milzerkrankungen	129
5.4. Chirurgische Indikationen	132
5.4.1. Portale Hypertension	132
5.4.2. Milzruptur	134
6. Die Milzruptur und ihre Behandlungsmöglichkeiten	135
6.1. Häufigkeit und Ätiologie der Milzruptur	135
6.2. Diagnostische Maßnahmen	137
6.3. Therapeutische Grundkonzepte - Alternativen zur Splenektomie	139
6.3.1. Konservative Behandlung	142
6.3.2. Gefäßligatur	147
6.3.3. Elektro-, Licht- und Laserkoagulation	148
6.3.4. Applikation von Gewebeklebstoffen	149
6.3.5. Übernähen von Milzrissen	152
6.3.6. Partielle Splenektomie	154
6.3.7. Replantation von Milzgewebe	159
7. Experimentelle und klinische Erfahrungen mit der Autotransplantation und Replantation von Milzgewebe	162
7.1. Fähigkeit des Milzgewebes zur Regeneration und Arbeitshypertrophie	163

	<u>Seite</u>
7.2. Die Splenose und ihre Folgen	166
7.2.1. Entstehung, Struktur und Häufigkeit von Autotransplantaten	166
7.2.2. Funktionsfähigkeit von Autotrans- plantaten	169
7.3. Die Replantation und ihre Auswirkungen auf den tierischen und menschlichen Organismus	174
7.3.1. Erfahrungen im Tierversuch	174
7.3.1.1. Hämatologische Funktionen und Phagocytosefähigkeit von Milzregeneraten	175
7.3.1.2. Immunologische Funktionen von Milzregeneraten	176
7.3.2. Klinische Erfahrungen am Menschen	183
8. Eigene Untersuchungen an splenektomierten Patienten der Kinderchirurgischen Klinik und Kinderklinik der Universität München im Dr. von Haunerschen Kinder- spital und der Kinderchirurgischen Klinik der Städti- schen Kinderkliniken München-Schwabing	186
8.1. Untersuchungsgruppen- und methoden	186
8.2. Grunderkrankungen, Operationsalter und Ge- schlechtsverteilung in einem Kollektiv von 161 splenektomierten, pädiatrischen Patienten	189
8.3. Therapeutische und diagnostische Ergebnisse der Splenektomie	194
8.4. Früh- und Spätkomplikationen der Splenektomie	204
8.4.1. Häufigkeit	204
8.4.2. Analyse schwerer Infektionen	211
8.5. Infektionsprophylaxe und ihre Erfolge	226
8.5.1. Pneumokokkenimpfung	226
8.5.2. Antibiotikaprophylaxe	227
8.5.3. Reimplantation von Milzgewebe	228
8.6. Ergebnisse der Patientenbefragung	231
8.7. Besonderheiten des Postsplenektomie-Blutbildes	232
8.7.1. Erythrocytäres System	232
8.7.2. Leukocytäres und thrombocytäres System	234
8.7.2.1. Postoperative Entwicklung	235
8.7.2.2. Langfristige Veränderungen	239
8.8. Serumkonzentration verschiedener Plasmapro- teine nach Splenektomie	247

	<u>Seite</u>
8.8.1. Eiweißfraktionen	247
8.8.2. Alpha-1-Antitrypsin	247
8.8.3. Transferrin	248
8.8.4. Serumenzyme	248
8.9. Serumkonzentrationen von Immunglobulinen und Komplementfaktoren nach Splenektomie	250
8.9.1. Spezifische Antikörper	250
8.9.2. Immunglobulin E	251
8.9.3. Immunglobuline der Klassen G,A,M und Komplementfaktoren C ₃ und C ₄	252
9. Diskussion	260
9.1. Folgen des Milzverlustes (Vergleich zwischen der Literatur und eigenen Untersuchungsergebnissen)	260
9.1.1. Allgemeine Auswirkungen auf das körperliche Wohlbefinden und deren gutachterliche Bewertung	260
9.1.2. Auswirkungen auf das hämatologische System	262
9.1.3. Auswirkungen auf das Eiweißspektrum im Serum	271
9.1.4. Auswirkungen auf das immunologische System	273
9.1.5. Postoperative Frühkomplikationen	277
9.1.6. Postsplenektomie-Infektionen	278
9.2. Nutzen-Risiko-Analyse der Splenektomie im Vergleich zu alternativen Therapiemöglichkeiten bei den häufigsten Indikationen	285
9.3. Vermeidung von typischen Folgen der Splenektomie durch Replantation von Milzgewebe	298
9.4. Schlußfolgerung	307
10. Zusammenfassung	313
11. Literaturverzeichnis	319

1. EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG

"Eine Küchenraspel rettet die Milz." Mit dieser publikumswirksamen Überschrift betitelte eine Boulevardzeitung im Herbst 1981 einen populärwissenschaftlichen Artikel über die neueste Errungenschaft der organerhaltenden Milzchirurgie: Die Reimplantation homogenisierten Gewebes von Milzen, die wegen ausgedehnter Verletzungen entfernt werden müssen. Es ist dies ein Versuch, den Organismus vor den zahlreichen, z.T. fatalen Folgen eines vollständigen Milzverlusts zu bewahren.

Zu diesen Folgen gehören - neben klinisch unwichtigen aber wissenschaftlich interessanten Veränderungen im hämatologischen System - verschiedenartigste Defekte des Abwehrsystems (wie verzögerte Bakterien clearance, gestörte IgM-Bildung, mangelnde Produktion von Opsoninen), die gemeinsam zu einer vermehrten Anfälligkeit des asplenischen Organismus gegenüber Protozoen-, viralen und vor allem bakteriellen Infektionen führen.

Etwa 4-5% aller splenektomierten Kinder erkranken nach ihrer Milzentfernung an schweren Postsplenektomie-Infektionen, die typischerweise fulminant verlaufen und unter Ausbildung eines schockähnlichen Krankheitsbildes in 40-60% der Fälle tödlich enden.

Die Einführung verschiedener vorbeugender Maßnahmen (mehrjährige Antibiotikaprophylaxe, Pneumokokkenimpfung) konnte das Infektionsrisiko zwar erheblich senken aber nicht normalisieren.

Ausgehend von der Erkenntnis, daß die Milz selbst die beste Infektionsprophylaxe darstellt, wurden in den letzten Jahren große Anstrengungen unternommen, die

Indikationsskala der Splenektomie einzuengen und die Operation durch alternative Therapiemöglichkeiten zu ersetzen. Auf dem Gebiet der Unfallchirurgie hat diese Tendenz zur Entwicklung einer Vielzahl organerhaltender Maßnahmen geführt: Sie reichen von der konservativen Behandlung unter Monitarkontrolle (die bisher ausschließlich bei Kindern durchgeführt wird) über reparative Verfahren wie das Übernähen und Überkleben von Milzrissen und die partielle Resektion verletzter Organteile bis hin zur eingangs erwähnten Reimplantation von Milzgewebe.

Im Tierversuch wurde die Fähigkeit von Milzparenchym bewiesen, an geeigneten Orten Absiedlungen zu bilden, die zu beträchtlicher Größe heranwachsen und einige typische lienale Funktionen ausüben können. Die Anwesenheit von Milzregeneraten scheint sogar einen gewissen Infektionsschutz zu garantieren. Ob diese im Tierexperiment gewonnenen Erkenntnisse aber auch auf den Menschen übertragbar sind, ist derzeit noch offen.

Aufgabe dieser Arbeit soll es sein, die Auswirkungen der Splenektomie auf den Organismus anhand von Literaturbeispielen und eigenen Untersuchungen an einem Kollektiv von 150 Patienten der Kinderklinik der Universität München und 10 Patienten der Kinderchirurgischen Klinik des Städtischen Krankenhauses München-Schwabing zu untersuchen und ihre mögliche Verhinderung durch alternative Behandlungsmaßnahmen zu diskutieren. Besondere Berücksichtigung soll dabei das neu entwickelte Verfahren der Milzreimplantation finden, dessen Anwendungsmöglichkeiten, Erfolge und Grenzen am Beispiel von vier eigenen Fällen und 15 Fallberichten der Literatur erläutert werden.

2. VERSTÄNDNIS DER MILZ UND IHRER FUNKTIONEN IN DER GESCHICHTE DER MEDIZIN

Seit dem Altertum hat die Frage nach den Funktionen der Milz und der daraus abzuleitenden Entbehrlichkeit des Organs Geist und Phantasie von Ärzten und Philosophen beschäftigt. Dabei galt die Milz jahrtausendlang als nutzloses Organ, dessen Anwesenheit oder Fehlen für den Menschen ohne jede Bedeutung sei. Diese Meinung wurde gestützt durch die Beobachtung, daß Menschen mit angeborener Asplenie offenbar imstande sind, ein normales Leben zu führen.

Der babylonische Talmud (2. - 6. Jahrhundert) empfahl eine Splenektomie bei Läufern, um sie von lästigem Seitenstechen zu befreien und ihre Leistungskraft zu erhöhen (233). Aristoteles hielt die Milz für nicht lebensnotwendig, erkannte ihr aber - wie Diogenes, Hippokrates, Plato und später Galen - als Aufnahmeorgan der schwarzen Galle eine wichtige Rolle in der Erhaltung der Eukrasie und der psychischen Ausgeglichenheit zu (247).

Plinius äußerte im 1. Jahrhundert n.Chr. die Vermutung, daß in der Milz das Lachen lokalisiert sei. Noch im 11. Jahrhundert schrieb Judah Halevi im gleichen Sinne: "Die Milz wird als lachend bezeichnet, weil sie die natürliche Aufgabe hat, Blut und Geist von Unreinem und Schlechtem zu säubern." (247).

1676 wurde von Clark die erste tierexperimentelle Milzexstirpation durchgeführt mit dem Ziel, eventuelle Ausfallserscheinungen des Organs zu untersuchen. Im darauffolgenden Jahr konnte er allerdings außer einer beträchtlichen Gewichtszunahme der Hunde keine Besonderheiten beobachten.

Jahrhundertlang geriet dann die Milz aus dem Interessenfeld der Naturwissenschaft.

Erst Anfang dieses Jahrhunderts zeichnete sich ein neuer Aufschwung der Milzforschung ab. Vulpius (1894), Riegner (1892) und Ehrlich (1898) diskutierten immunologische Partialfunktionen der Milz. Sie sahen in ihr einen Ort mit Schutzfunktionen gegenüber Infektionen, da einerseits eine nach Splenektomie erhöhte Infektionsanfälligkeit auffiel, andererseits häufig Milztumoren bei Infektionskrankheiten beobachtet werden konnten. Die hämatologische Rolle der Milz mit Anteil an Hämatopoese und Hämatoklastie wurde bereits Ende des letzten Jahrhunderts erforscht und beschrieben. Die von Péan im Jahr 1867 beobachteten postoperativen Leukocytosen wurden von Vulpius mit dem Ausfall der drosselnden Steuerfunktion der Milz auf die Hämatopoese erklärt. Ehrlich vermutete in der leukämischen Milz den Ort einer kompensatorischen Erythropoese. Eine Beziehung zwischen perniziöser Anämie und gesteigerter lienaler Erythroklasie erwogen Pepper und Stengel im Jahre 1899 (233).

Der Erkenntnisprozess in Bezug auf die hämatologischen und immunologischen Milzfunktionen, der vor nahezu 100 Jahren begann, ist bis heute noch nicht abgeschlossen. So wurde z. B. erst in allerjüngster Zeit die unersetzliche Rolle der Milz bei der Opsonisation entdeckt. Bisher ist es der Wissenschaft trotz intensiver Forschung nicht gelungen, das "Organum plenum mysterii", wie Galen die Milz vor 1800 Jahren nannte (198) und seine Beziehung zum Organismus vollständig zu verstehen. Die Entdeckung weiterer lienaler Funktionen ist u.a. auf dem Gebiet der Onkologie in den nächsten Jahren zu erwarten.

3. FUNKTIONEN DER MILZ

3.1 Hämatologische Funktionen

Die Milz besitzt im hämatologischen System eine einmalige Sonderstellung: Sie ist Produktions-, Speicher- und Abbauorgan in einem. Die Funktion der Blutbildung bleibt allerdings im wesentlichen auf das fetale Leben beschränkt, wenn man von der das ganze Leben persistierenden Produktion von Lymphocyten absieht. Die sogenannte "hepatolienale Periode", während der Leber und Milz für die Reifung von Erythrocyten und Granulocyten verantwortlich sind, löst Ende des 2. Fetalmonats die embryonale megaloblastische Periode ab; im 5. Fetalmonat schließt sich die medulläre Periode an, in der bereits das Knochenmark als endgültige Blutbildungsstätte seine Aufgabe übernimmt.

Im postnatalen Leben kann unter pathologischen Bedingungen die Hämatopoese in Milz, Leber und Bindegewebe wieder einsetzen, wenn sich beispielsweise durch eine Knochenmarksinsuffizienz oder einen chronischen Blutverlust die Notwendigkeit dazu ergibt. Interessant ist in diesem Zusammenhang ein von Störmer (266) beschriebenes Tierexperiment, in dem er nachweisen konnte, daß eine tödliche Strahlendosis toleriert wird, wenn man die Milz bei der Bestrahlung abdeckt. Der Autor erklärte sich dieses Versuchsergebnis allerdings nicht nur mit dem "Einspringen der extramedullären Blutbildung", sondern auch mit einer von der Milz ausgehenden "potentiellen Steigerung des retikulären Apparats".

3.1.1 Aufgaben im erythrocytären System

Während die Produktion von roten Blutkörperchen unter physiologischen Bedingungen extralial lokalisiert ist, findet die Reifung der erythrocytären Vorstufen wahrscheinlich zum Teil in der Milz statt. Hier vollzieht sich die Ausbildung der spezifischen Oberflächenform (66) und die Weiterentwicklung der Retikulozyten durch einen Verlust der typischen eisenhaltigen Granula (198, 265, 289 usw). Eine Speicherung von Erythrocyten in der Milz spielt beim Menschen - im Gegensatz zum Tier - nur eine untergeordnete Rolle und beschränkt sich auf ein Volumen von etwa 30 - 40 cm³ Zellen. Die Depotfunktion gewinnt erst dann an Bedeutung, wenn das Organ pathologisch so stark vergrößert ist, daß es dem zirkulierenden Pool einen großen Teil (bis zu 66%) der Erythrocyten entziehen kann (15).

Der Abbau von alten oder defekten Erythrocyten ist auf verschiedene Organe verteilt. Überalterte Zellen werden vermutlich zu über 80% im Knochenmark und nur zu 2 - 8% im Milz-RES abgefangen und phagocytiert (15). Wird die physiologische Hämolyserate im Tierexperiment jedoch durch Pyrogene gesteigert, so nimmt der Anteil der Milz an der Erythroklasie beträchtlich zu (139). Auf den Menschen übertragen läßt dieses Versuchsergebnis auf eine mögliche Beteiligung des Organs an der Fieberhämolyse schließen.

Von größerer Bedeutung für die klinische Praxis ist die Tatsache, daß die Zerstörung von defekten und abnorm geformten Erythrocyten fast ausschließlich im RES der Milz stattfindet. So führen angeborene Formveränderungen der roten Blutkörperchen (z.B. Sphärocytose) nur deshalb zu einer Anämie, weil die kugelförmig umgewandelten Zellen frühzeitig in der roten Pulpa destruiert werden. Eine Splenektomie kann deswegen in 100% der Fälle die Symptome beseitigen. In Transfusionsversuchen mit radioaktiv markierten kugelförmigen Erythrocyten konnte gezeigt werden, daß diese innerhalb weniger Stunden durch die gesunde Milz vollständig aus dem Blut entfernt und sequestriert werden (289).

Der Mechanismus dieser Filter- und Abbaufunktion ist eng mit der mikroskopischen Struktur des Organs verbunden: Der kleinere Teil der Erythrocyten (etwa 10%), der nicht über direkte arteriovenöse Verbindungen in die Sinusoide strömt, sondern zunächst in einem offenen Kreislauf von den Kapillaren aus in die Pulpastränge gelangt, muß durch kleine Öffnungen zwischen den Sinuswandzellen in die Sinus eintreten. Diese Poren sind enger als der normale Zelldurchmesser und können deshalb nur von gesunden, verformbaren Erythrocyten passiert werden.

Alte oder krankhaft veränderte Zellen bleiben jedoch aufgrund ihrer mangelnden Plastizität im retikulären Maschenwerk der Pulpastränge hängen und werden dort - vermutlich nach einer zusätzlichen Schädigung durch die ungünstigen metabolischen Bedingungen des umgebenden Gewebes (vor allem Glukosemangel) - von den ortsständigen Makrophagen aufgenommen und abgebaut.

Die Fähigkeit der Milz, geschädigte Erythrocyten zu eliminieren und zu zerstören, macht man sich bei der Größenbestimmung und Funktionsprüfung dieses Organs mittels wärmealterierter radiochrommarkierter Erythrocyten zunutze. Diese unterliegen nach intravenöser Applikation fast selektiv einer lienalen Sequestration und ermöglichen dadurch eine exakte szintigraphische Darstellung der Milzgröße (15).

Eine weitere typische Aufgabe der Milz, die von keinem anderen Organ übernommen werden kann, besteht darin, aus dem Cytoplasma der roten Blutzellen Einschlußkörperchen zu entfernen, ohne dabei die Zellen zu zerstören. Durch diese "pitting function" werden die Erythrocyten von Kernresten, eisenhaltigen Granula u.ä. befreit.

3.1.2 Aufgaben im thrombocytären System

Als wichtiges Speicher- und Abbauorgan ist die Milz aktiv in die Regulation des normalen Thrombocytenhaushalts eingeschaltet. Wie Gehrman (96) in Versuchen mit radioaktiv markierten Blutplättchen nachweisen konnte, befindet sich ständig etwa ein Drittel

aller funktionsfähigen Thrombocyten in der Milz; dieses Depot ist mit dem zirkulierenden Pool frei austauschbar.

Experimentell läßt sich die Speicherung der Thrombocyten und ihre Freisetzung in Streß-Situationen eindrucksvoll demonstrieren: Beim Gesunden kommt es nach einer Adrenalininfusion zu einer Erhöhung der peripheren Plättchenzahl. Man muß annehmen, daß die freigesetzten Thrombocyten aus einem Depot in der Milz stammen, da diese Adrenalinwirkung bei milzlosen Patienten vollständig aufgehoben ist.

Ein weiterer Beweis für die Existenz eines Milz-Pools für Thrombocyten wurde von Gehrman durch Messung des sog. Recoverywertes erbracht. Dieser Wert gibt den prozentualen Anteil der applizierten Radioaktivität im peripheren Blut dreißig Minuten nach Injektion von 51-Chrom-markierten Thrombocyten an; er beträgt bei milzgesunden Versuchspersonen etwa 60%, bei splenektomierten Patienten dagegen 85%.

Die Destruktion von überalterten Thrombocyten erfolgt nach einer physiologischen Überlebenszeit von 8 - 11 Tagen zu 70% in der Milz, zu 30% in anderen Organen des RES (vor allem der Leber).

3.1.3 Aufgaben im leukocyitären System

Im Leukocytenhaushalt spielt die Milz als sekundäres Immunorgan eine bedeutende Rolle bei der Bildung von Lymphocyten und Plasmazellen, wahrscheinlich auch von Monocyten (66). Tierexperimentell wurde durch eine selektive Markierung mit radioaktiven DNS-Vorläufern bewiesen, daß die Milz bei antigener Stimulation in großem Umfang Lymphocyten und Plasmazellen produziert.

Die neugebildeten Zellen verlassen die Milz und besiedeln in einer typischen Organverteilung Darmwand, Lunge, Lymphknoten und in überraschend großer Zahl das Knochenmark. Eine hohe Neubildungsrate an Lymphocyten und Plasmazellen konnte auch in Versuchen mit isoliert perfundierten Menschenmilzen nachgewiesen werden (198).

Die Milz ist nicht nur Produktionsstätte mancher Leukocytenarten, sondern auch Speicherorgan für weiße Blutzellen. So ist bekannt, daß sich die Granulocyten im intravasalen Raum etwa zur Hälfte auf einen zirkulierenden und einen marginalen Pool verteilen, wobei letzterer im wesentlichen in der Milz lokalisiert ist (279).

Die Bedeutung der Lymphbahnen, die schon in der weißen Pulpa beginnen, ist noch umstritten. In der Milz des gesunden jungen Erwachsenen findet man etwa 70×10^9 Lymphocyten, was 15% des gesamten Körperbestandes oder dem 7fachen der Lymphocyten des gesamten zirkulierenden Blutes entspricht. Täglich rezirkulieren durch die Milz wahrscheinlich 10 - 20mal mehr Lymphocyten als durch alle Lymphknoten (198).

Etwa 60% gehören der B-Zell-Reihe, 25% der T-Zell-Reihe an; die Verteilung ist somit genau umgekehrt wie im strömenden Blut. Eine Erklärung hierfür bietet die Beobachtung, daß T-Lymphocyten ihre Wanderung durch die Milz in einem relativ kurzen Zeitraum (5 - 6 Stunden) bewältigen. Die Verweildauer der B-Zellen ist dagegen vermutlich 3 - 6mal länger, was zwangsläufig zu einer höheren Konzentration an B-Lymphocyten in der Milz führt (198).

Zusammenfassung:

Die Funktionen der Milz im hämatologischen System können wie folgt definiert werden:

- Elimination von abnorm geformten und defekten Erythrocyten
- Entfernung von Einschußkörpern aus dem erythrocytären Cytoplasma ("pitting function")
- Speicherung von Thrombocyten (1/3 des Gesamtbestandes)
- Abbau überalterter Thrombocyten
- Produktion von Lymphocyten, Plasmazellen und Monocyten
- Speicherung von Granulocyten und Lymphocyten

3.2 Immunologische Funktionen

3.2.1 Milz als Teilsystem des RES

Etwa 25% des gesamten retikuloendothelialen Gewebes sind in der Milz lokalisiert. Ihre Stellung als Zentralorgan des RES verdankt die Milz der großen Menge an phagocytierenden Zellen, die in engem Kontakt zum lymphatischen Gewebe stehen sowie der Besonderheit ihres Gefäß-Systems: Das Strombett wird an der Aufzweigungsstelle der Zentralarteriolen derart verbreitert, daß die Flußgeschwindigkeit des Blutes deutlich abnimmt; dadurch wird die Phagocytose von angeschwemmten Partikeln durch die im retikulären Maschenwerk liegenden retikuloendothelialen Zellen begünstigt (198).

Die lienalen Makrophagen sind imstande, unspezifisch die verschiedensten neutralen oder antigen wirksamen Fremdkörper aufzunehmen, ob es sich um körperfremdes Eiweiß, Tuschepartikel, autologe Zellen oder Mikroorganismen handelt. Die Phagocytose erfolgt so rasch, daß im Tierversuch nach einer intravenösen Injektion von Pneumokokken bereits eine Stunde nach der Inokulation die Bakterienkonzentration in der Milz größer ist als im peripheren Blut (196).

Möglicherweise ist die Clearance-Funktion ein Grund für das hohe Minutenvolumen der Milz, welches das aus metabolischen Gründen erforderliche Ausmaß bei weitem übersteigt: So fließen etwa 3% des Herzzeitvolumens durch die Milz, obwohl das Organ nur rund 0,2% des körperlichen Gesamtgewichts ausmacht (198).

Abhängigkeit der lienalen Clearance-Leistung von Art und Menge präformierter Antikörper

Die relative Wichtigkeit von Leber und Milz-RES bei der Clearance und Phagocytose partikulärer Antigene ist abhängig vom Spiegel spezifischer Antikörper: Wenn ein Fremdkörper durch eine genügende Menge von Antikörpern maskiert oder an seine Oberfläche Komplement gebunden ist, fungiert die Leber als Hauptort der Sequestration (160).

Dabei ist die Clearance um so effektiver, je höher die Konzentration spezifischer Antikörper im Blut ist. Die hohe Blutflußgeschwindigkeit durch das weite Gefäßbett des Leberparenchyms und die dadurch bedingte kurze Kontaktzeit zwischen RES und Fremdkörper muß durch eine erhöhte Phagocytoseleistung kompensiert werden. Diese ist aber nur durch die Wirkung von opsonierenden Antikörpern erreichbar. Die Milz hat hingegen die Fähigkeit, partikuläre Antigene selbst dann zu phagocytieren, wenn keine oder nur wenige Antikörper vorhanden sind. Die langsame Blutströmung in der Milz ermöglicht einen so langen Kontakt zwischen Phagocyten und Inhaltsstoffen des Blutes, daß genügend Zeit zur Erkennung von Fremdpartikeln und deren Phagocytose bleibt (160).

Nicht nur die Menge, sondern auch die Art der Antikörper scheint eine wichtige Rolle bei der relativen Phagocytoseleistung der verschiedenen retikuloendothelialen Organe zu spielen: Cutbush und Morrison konnten in einem Versuch mit radiochrommarkierten Erythrocyten zeigen, daß in Anwesenheit von stark agglutinierenden oder von komplementbindenden inkompletten Antikörpern die Clearance der Zellen vorwiegend durch das Leber-RES erfolgt.

Die Sequestration findet dagegen vornehmlich in der Milz statt, wenn inkomplette, nicht komplementfixierende Antikörper vorhanden sind (65).

Wenn ein partikuläres Antigen in den Organismus gelangt, ist die Menge präformierter spezifischer Antikörper und damit der Ort der Sequestration und Phagocytose davon abhängig, inwieweit bereits eine Immunisierung gegen das betreffende Antigen stattgefunden hat (81).

Schulkind (236) konnte im Tierexperiment beobachten, daß nach einer intravenösen Injektion von radioaktiv markierten Typ-2-Pneumokokken die Milz in der Clearance der Bakterien beim nicht immunisierten Tier wesentlich wirksamer ist als nach erfolgter Immunisierung. In beiden Fällen zeigt das Organ aber eine höhere spezifische Aktivität als die Leber.

In einem ähnlich konzipierten Experiment wies Hosea (129) nach, daß beim nicht immunisierten Tier die Milz bei der Sequestration von intravenös applizierten Pneumokokken dem Leber-RES um das zwei- bis dreifache überlegen ist, während beim immunisierten Tier die Clearance-Leistung der Leber 7,7mal effektiver ist als die der Milz.

Zusammenfassung:

Die Milz ist (neben der Leber) der hauptsächliche Ort, wo die Sequestration und der Abbau von in das Blut eingedrungenen Fremdkörpern stattfindet. Dabei ist die Effektivität der lienalen Klärfunktion für partikuläre Antigene am größten, wenn der erste Kontakt mit einem Antigen stattfindet und präformierte Antikörper weitgehend oder vollständig fehlen.

3.2.2 Rolle der Milz im humoralen Abwehrsystem

Bereits in der frühen Fetalperiode wird die Milz als sekundäres lymphatisches Organ von immunkompetenten Lymphocyten besiedelt, die mit hoher Wahrscheinlichkeit dem Thymus entstammen. Eine Synthese von Immunglobulinen durch das lymphatische Gewebe der Milz konnte bereits in der 20. Schwangerschaftswoche nachgewiesen werden (81).

Wie wichtig das Organ auch im späteren Leben für die Bildung von Immunglobulinen ist, zeigt die Tatsache, daß Ratten mit einer iatrogen induzierten Splenomegalie eine Hypergammaglobulinämie entwickeln (230). Die klinische Erfahrung hat gezeigt, daß auch bei Menschen mit vergrößerter Milz die Gammaglobulinkonzentration im Serum oftmals erhöht ist (132).

Abhängigkeit der lienalen Antikörperbildung vom Infizierungsweg

Welches der verschiedenen sekundären Immunorgane als hauptsächlichster Ort der primären Sensibilisierung und Antikörperproduktion in Aktion tritt, ist vom Transportweg des Antigens abhängig. Breitet sich das antigen wirksame Agens von einem lokalen Infektionsort ausgehend auf dem Lymphweg aus, laufen die Abwehrreaktionen zunächst in den regionalen, später bei einem massiven Keimeinbruch auch in den Sammel-lymphknoten ab.

Die Milz, die als einziges lymphatisches Organ direkt in den Blutkreislauf eingeschaltet ist, wird dagegen immunologisch aktiv, wenn das Antigen mit dem Blutstrom transportiert wird; dies ist z.B. der Fall bei einer intravenösen Injektion von Mikroorganismen, Übertragung von Keimen durch Insektenstiche mit folgender Bakteriämie, Protozoonämie oder Virämie, bei Sensibilisierung durch Bluttransfusionen, Arzneimitteln oder Autoantigene (38).

Mellby (175) berichtete von einem Experiment, bei dem er Kaninchen intradermal und intravenös mit Schafserythrocyten impfte und nach vier Tagen (primäre Immunreaktion) und zwei Wochen (sekundäre Immunantwort) die Konzentration von IgM und IgG in verschiedenen lymphatischen Organen bestimmte. Er stellte fest, daß bei subkutaner Immunisierung die Konzentration beider Immunglobulinklassen am höchsten in den regionalen Lymphknoten war, bei intravenöser Antigenezufuhr am höchsten in der Milz.

Zu dem gleichen Ergebnis kam Askonas (175) mit einem anderen Testansatz, der die Produktion von Antikörpern in verschiedenen lymphatischen Organen über deren Fähigkeit prüfte, isotopenmarkierte Proteine in spezifische Antikörper einzubauen. Auch bei diesem Versuch wurde nach intravenöser Injektion verschiedener partikulärer Antigene die höchste Syntheserate von Immunglobulinen in der Milz nachgewiesen.

Besondere Rolle der Milz bei der Produktion von IgM-Antikörpern

Zahlreiche Beobachtungen weisen darauf hin, daß das lymphatische Gewebe der Milz nicht alle Immunglobulinklassen in gleichem Umfang herstellt, sondern vornehmlich auf die Synthese von Antikörpern des IgM-Typs spezialisiert ist (297,79). Neuere Untersuchungen über die IgM-Konzentration in Gewebehomogenaten mit Hilfe der Mancini-Technik zeigen, daß die Konzentration im Milzparenchym deutlich über der im Lymphknotengewebe liegt (191).

Gavrilis (95) verglich die Spiegel der Immunglobulinklassen G, A und M im Serum von Sichelzellenanämiepatienten mit funktioneller Asplenie, normaler Milzgröße und Splenomegalie. Dabei stellte er eine direkte Korrelation zwischen der Serumkonzentration von IgM und der szintigraphisch erfaßbaren Milzgröße fest: Während der IgM-Spiegel bei den asplenischen Kindern mit 37 mg/100 ml deutlich unter dem Normalwert von 86 mg/100 ml lag, war er bei den Patienten mit einer Splenomegalie auf durchschnittlich 322 mg/100 ml erhöht. Die beiden anderen Immunglobulinklassen verhielten sich dagegen unabhängig von der Milzmasse, wobei IgG bei allen Patienten normal, IgA durchwegs erhöht war.

Die eindeutige Bevorzugung der IgM-Klasse bei der Antikörpersynthese der Milz gibt wichtige Hinweise auf die Rolle des Organs im humoralen Abwehrsystem. Folgende Punkte erscheinen dabei von besonderer Wichtigkeit:

- Das Neugeborene erhält durch eine pränatale diaplazentare Übertragung und später mit der Muttermilch mütterliche Antikörper vom IgG- bzw. IgA-Typ, die ihm eine passive Immunität von zwei bis sechs Monaten Dauer verleihen.

Da die Plazenta für Makroglobuline nicht passierbar ist, müssen IgM-Antikörper vom Neugeborenen selbst synthetisiert werden, wozu es bereits in der Fetalperiode fähig ist. Die Kapazität der IgG-Produktion entwickelt sich dagegen erst im Laufe des ersten Lebensjahres, frühestens etwa nach 16 bis 25 Tagen (81).

- Die Immunreaktion des Säuglings auf einen antigenen Stimulus unterscheidet sich von der des älteren Kindes und Erwachsenen durch eine lange Periode ausschließlicher IgM-Produktion, bevor auch Antikörper vom IgG-Typ gebildet werden (81). Es wird deshalb vermutet, daß die Milz besonders während der frühen Entwicklungsperiode des Abwehrsystems eine bedeutende Rolle spielt (223).
- Wenn ein nicht immuner Organismus mit einem Antigen konfrontiert wird, bildet er in der Frühphase der Abwehrreaktion zuerst hauptsächlich Antikörper der IgM-Klasse. Erst einige Tage nach der antigenen Stimulation wird die IgM-Synthese abgelöst durch eine vorwiegende IgG-Produktion. Es ist also anzunehmen, daß die Milz als wichtiger Herstellungsort von IgM-Antikörpern ihre größte immunologische Aktivität im Anfangsstadium eines Abwehrkampfes entwickelt, der durch einen neuartigen antigenen Reiz provoziert wird.
 Da gerade kleinere Kinder noch gegen wenige Antigene immunisiert sind und sie gleichzeitig durch ihren Mangel an vorgeformten spezifischen Antikörpern auf die Phagocytoseleistung des Milz-RES angewiesen sind, hat die Milz als Immunorgan in den ersten Lebensjahren wahrscheinlich ein ungleich größeres Gewicht als im späteren Lebensalter (81).
- Es gibt Hinweise darauf, daß Antikörper vom IgM-Typ vor allem dann gebildet werden, wenn ein Antigen in geringer Menge in den Körper gelangt (wie es bei einer natürlichen, nicht iatrogenen Infizierung mit Keimen der Umgebung zumeist der Fall ist), während das Eindringen größerer Erregerzahlen auch mit einer IgG-Synthese beantwortet wird (81).
 Diese Hypothese konnte von Svehag (275) durch die Resultate von Tierexperimenten untermauert werden: Der Autor machte die Beobachtung, daß Ratten auf die intravenöse Injektion einer kleinen Zahl von Viruspartikeln mit einer ausschließlichen Produktion von IgM reagierten, während eine hohe Dosis zur normalen IgM-, IgG-Folge führte.

- Im IgM-Bereich sind sehr viele Antikörper gegen gramnegative Bakterien zu finden (81). Bürki (38) nimmt an, daß die Spezifität der Milzplasmazellen vorwiegend gegen die Antigene von gramnegativen enterogenen Keimen gerichtet sei, da zahlreiche Plasmazellvorläufer und Gedächtniszellen vom B-Typ aus dem Darmbereich in das Milzparenchym auswandern und sich dort an der Keimzentrenbildung und der Plasmocytopoese beteiligen.
- Zu den IgM-Globulinen wird ein Großteil der opsonierenden Antikörper gerechnet. Die Funktion der meisten Opsonine besteht darin, durch eine Reaktion mit partikulären Antigenen deren Phagocytose zu erleichtern. Dies ist von besonderer Bedeutung bei der Bekämpfung von kapselbildenden Bakterien (z.B. Pneumokokken, Klebsiellen), deren Virulenz weitgehend von ihren antiphagocytotischen Oberflächeneigenschaften abhängig ist und nur durch eine wirksame Opsonisation gebrochen werden kann.

Beteiligung der Milz an den verschiedenen Arten der Opsonisation

Im Tierversuch wurde der Nachweis erbracht, daß die Milz für die Ausarbeitung der frühen opsonierenden Aktivität als Antwort auf eine intravenöse Pneumokokkeninfizierung verantwortlich ist (81). Es existieren Hinweise, daß auch im menschlichen Organismus die Milz an verschiedenen Wegen der Opsonierung beteiligt ist.

Es gibt beim Menschen zwei wesentliche Mechanismen der Opsonierung, die beide auf eine Aktivierung des Komplementfaktors C_3 zu C_{3b} hinauslaufen; C_{3b} heftet sich dann an die Rezeptoren der Makrophagen und fungiert dort als Ligand zwischen Bakterie und Freßzelle (298).

Im sogenannten klassischen Weg der Komplementaktivierung verbindet sich ein spezifischer opsonierender Antikörper mit dem entsprechenden partikulären Antigen und bewirkt unter Zuhilfenahme der Komplementfaktoren C_1 , C_2 und C_4 die Umwandlung von C_3 in die aktive Form.

Ein alternativer Weg der Komplementaktivierung wird vom sog. hitzelablen Opsoninsystem verwirklicht, das die Aktivierung von C_3 ohne Beteiligung von C_1 , C_2 und C_4 bewirken kann..

An diesem Mechanismus sind zahlreiche Komponenten beteiligt: Wahrscheinlich wird Properdin (eine Gruppe von IgM-Proteinen) in Anwesenheit von C_3 und einem Faktor D durch Zymosan, IgA oder bakterielles Lipopolysaccharid aktiviert und fñhrt zur Spaltung eines Faktors B in 2 Fragmente; eines der Teilstücke verbindet sich mit vorgeformten C_{3b} zu einer C_3 -Konvertase, die wiederum die Aktivierung von C_3 fñrdert (298).

Nach Meinung von Winkelstein (298) wirken bei den meisten Abwehrreaktionen beide beschriebenen Mechanismen zusammen, wobei aber je nach Erregertyp, Infektionsstadium und Immunisierungszustand des Kñrpers bestimmte Schwerpunkte gesetzt werden: Wñhrend im nicht immunen Organismus der unspezifische alternative Weg der Komplementaktivierung vorherrscht, kann in Anwesenheit von spezifischen Antikñrpern in einem bereits immunisierten Kñrper auch der klassische Weg beschritten werden.

Verschiedene Autoren (129, 99) sind der Meinung, daß die Milz vornehmlich am Properdinweg der Komplementaktivierung beteiligt ist. Mñglicherweise wirkt sie ùber die Produktion von Properdin (42, 295) oder Faktor D und Faktor B (31).

Ein dritter sehr wichtiger Mechanismus der Opsonierung verlñuft ùber Tuftsin, einem Tetrapeptid, das bei Bedarf tryptisch von seinem Trñgerprotein (leukophiles Gammaglobulin) abgespalten wird.

Tuftsin bindet sich in seiner aktiven Form an Oberflñchenrezeptoren von Gewebsmakrophagen und neutrophilen Granulocyten und stimuliert deren Aktivitñt auf drei verschiedene Weisen: Es erhñht die Phagocytosekapazitñt, fñrdert die bakterizide Aktivitñt durch eine Steigerung der Peroxidsynthese und verbessert die Fñhigkeit zur Immunogenisierung von Antigenen (188).

Mit großer Wahrscheinlichkeit ist die Synthese von Tuftsin im lymphatischen Gñewebe der Milz lokalisiert (55, 258).

Zusammenfassung:

Die Bedeutung der Milz als Bildungsstätte von Antikörpern ist von zahlreichen Parametern abhängig:

- Alter und Immunisierungszustand des Organismus
- Eintrittspforte für die Antigene
- Erregertyp
- Keimzahl

Die höchste immunologische Aktivität kann die Milz entfalten, wenn ein Organismus in Abwesenheit von spezifischen vorgeformten Antikörpern über den Blutweg mit einer kleinen Menge pathogener Mikroorganismen infiziert wird, was in der Praxis häufig geschieht. Die zahlreichen experimentellen und klinischen Hinweise auf die überragende Bedeutung, die die Milz gerade in der Immunologie des frühen Kindesalters hat, veranlaßten Rumler (223) zu der Feststellung, daß das Organ eine "-beim Menschen offenbar bis zum Ende des 3. (5.?) Lebensjahres essentielle - prägende Wirkung bei der Reifung des Immunsystems" ausübe.

4. AUSWIRKUNGEN DER SPLENEKTOMIE AUF DEN ORGANISMUS

"Este igitur splenatam necessarius?" Mit dieser Frage schloß Ballonii im Jahr 1578 seinen Bericht über eine der ersten Splenektomien in der medizinischen Geschichte. Die Frage blieb jahrhundertlang ungeklärt und scheint es für einige zeitgenössische Wissenschaftler noch immer zu sein. Noch 1955 schrieben Hayboe und Wickley, daß "die Milz ungestraft und mit geringer Mortalität" entfernt werden könne und "in keiner Weise lebensnotwendig sei" (39).

Heute ist man mit der Beurteilung der Entbehrlichkeit des Organs vorsichtiger geworden, nachdem sich in den letzten Jahrzehnten die Berichte über schwere Infektionen asplenischer Patienten häuften und eine unübersehbare Zahl klinischer und tierexperimenteller Beobachtungen über einschneidende Veränderungen im Bluthaushalt, im Gerinnungs- und Abwehrsystem nach Milzentfernung veröffentlicht wurde. In den folgenden Kapiteln soll versucht werden, die wichtigsten Erkenntnisse über die Auswirkungen einer Splenektomie auf den gesunden Organismus herauszugreifen und deren pathophysiologische Bedeutung zu diskutieren.

4.1. Operationsmortalität

Die Splenektomie gilt als mittelschwerer Eingriff (259). Über die Operationsmortalität (definiert als die Rate der durch das Operationstrauma verursachten Todesfälle) werden in der Literatur sehr unterschiedliche Angaben gemacht. Sie ist offensichtlich stark abhängig von der Grunderkrankung, wobei Patienten mit Milzrupturen und eventuell zusätzlich vorhandenen Verletzungen am stärksten gefährdet sind.

So stellte Hamelmann (114) in einem geschichtlichen Abriß fest, daß die Mortalität von traumatisch indizierten Splenektomien um die Jahrhundertwende 36 - 50 % betrug, bis 1945 auf 15 bis 45 % gesenkt werden konnte, in den Jahren 1945 bis 1960 aber immer noch bei 10 - 30 % lag.

In neueren Arbeiten aus den 70er Jahren wird die Rate an Todesfällen, die innerhalb weniger Tage nach der Operation auftreten, auf rund 2 % geschätzt (66, 166); dabei ist nicht genau definiert, inwieweit bei polytraumatisierten Patienten die Mortalität durch Nebenverletzungen beeinflusst wird.

Wesentlich niedriger ist die Operationsmortalität bei Splenektomien, die wegen internistischer Erkrankungen durchgeführt werden. Neuere Schätzungen aus den Jahren 1975 und 1979 belaufen sich auf eine Rate von etwa 0,5 % operationsbedingter Todesfälle bei verschiedenen internistischen Indikationen (66, 166). Genauere Daten liegen über Morbus Hodgkin-Patienten vor: In einer Zusammenstellung von 1998 Milzexstirpationen an Lymphogranulomatose-Kranken errechnete Desforges (73) eine Operationsmortalität von 0,5 %; in anderen großen Serien betrug die Rate unter 1 % (Zusammenstellung bei 189). In zahlreichen kleineren Studien mit 52 bis 275 Patienten trat kein einziger operationstraumatisch bedingter Todesfall auf (274, 53, 259, 89, 36, 189).

4.2. Frühkomplikationen

Die Inzidenz von Frühkomplikationen in den ersten vier postoperativen Wochen ist nach Splenektomie im Vergleich zu anderen abdominellen Eingriffen entsprechenden Schweregrades auffallend hoch: Die Häufigkeit solcher Komplikationen, die sich vor allem in Wundheilungsstörungen, pulmonalen Affektionen und Thromboembolien äußern, wird in der Literatur in Abhängigkeit vom Bewertungsmaßstab mit 4 - 15 % angegeben (66). Bei M. Hodgkin-Patienten

scheint die postoperative Morbidität mit 4 - 33 % etwas höher zu liegen (Zusammenstellung bei 189).

Eraklis fand in einer Zusammenstellung von 1413 Splenektomien bei Kindern in 12,6 % der Fälle nichtfatale Komplikationen, wobei Wundinfektionen und Nachblutungen mit 3,3 % bzw. 3,1 % im Vordergrund standen.

Störungen der Wundheilung

Die Häufigkeit von Wundkomplikationen ist bei Kindern mit etwa 3 % relativ gering, wie Eraklis in einer großen Serie von über 1000 Patienten feststellte (84). Für Erwachsene werden in der Literatur dagegen Prozentzahlen zwischen 4 und 48 % angegeben. So beschrieb Lennert (153) bei 11,8 % seiner Splenektomiefälle (60 von 137), Hodam (124) bei 10,1 % (32 von 310) Wundheilungsstörungen, die zu 50 % bzw. 75 % durch lokale Infektionen verursacht wurden.

Während Lymphogranulomatose-Kranke nach Angaben verschiedener Autoren nur zu 4,4 bis 5,5 % von Wundinfektionen betroffen sind (36, 259, 82), scheint deren Inzidenz bei Patienten mit Milzrupturen mit 12 % wesentlich höher zu liegen (153).

Die höchste Rate von Wundkomplikationen tritt bei Patienten auf, denen die Milz wegen einer iatrogenen Verletzung während abdominaler Eingriffe entfernt werden muß: Roy (221) berichtet, daß in einem Kollektiv von 34 solcher Patienten in 48 % der Fälle die Wundheilung durch Infektionen und Rupturen verzögert wurde, während die Häufigkeit solcher Komplikationen in einer Kontrollgruppe von milzgesunden Patienten mit der gleichen Operation nur 15 % betrug.

Hodam (124) beschrieb dagegen bei allen Operationsindikationen, seien es hämatologische Erkrankungen, Traumen oder iatrogene Milzverletzungen eine nahezu identische Inzidenz von etwa 10 %.

Nach Angaben von Gerhart (97) steht die Häufigkeit von Wundrupturen bei Splenektomien mit 2,5 % gleich an zweiter Stelle nach der Inzidenz bei Blasenoperationen, deren schlechte Heilungsten-

denz bekannt ist.

Die Neigung zu Wundheilungsstörungen, die bei asplenischen Patienten auffällt, scheint nicht auf den unmittelbar postoperativen Zeitraum beschränkt zu sein: Blaszczyk (23) berichtet, daß noch etliche Jahre nach der Entfernung einer rupturierten Milz bei vier von fünf Patienten nach abdominalen Eingriffen Komplikationen bei der Wundheilung auftraten.

Die pathogenetischen Hintergründe der oben beschriebenen Beobachtungen sind noch weitgehend ungeklärt. Als eine mögliche Ursache betrachtet Lennert (153) die Reduzierung des RES und den klinisch feststellbaren IgM-Abfall nach Splenektomie, die gemeinsam zu einer verminderten Abwehr gegen eine Wundbesiedlung durch pathogene Keime führen könnten.

Als weiterer pathogenetischer Faktor wird eine erhöhte Ausschüttung von Cortison diskutiert, die von Kaiser (137) an milzexstirpierten Tieren nachgewiesen wurde. Sie könnte die Kollagenbildung im Wundbereich hemmen und damit den Heilungsablauf verzögern.

Subphrenische Abszesse

Auch subphrenische Abszesse sollen nach Splenektomien häufiger als bei anderen abdominalen Operationen auftreten. So berichtet Scheele (231), daß die Frequenz derartiger Komplikationen nach Magenausschaltungsoperationen wegen Adipositas im Falle einer zusätzlichen Milzexstirpation von 2 % auf 30 % stieg; in einer ähnlich gelagerten Studie fand Roy (221) eine Erhöhung der Rate von 6 auf 18 %.

Studien mit großen Beobachtungszahlen (250 Patienten) ergaben eine Häufigkeit von 6,1 - 19,5 %, wobei die meisten subphrenischen Abszesse bei Patienten mit einer traumatischen oder iatrogenen Milzruptur auftraten (124, 13, 45).

Komplikationen im Bereich der Atemwege

Atemwegskomplikationen wurden ebenfalls nach Splenektomie öfter als nach anderen Eingriffen vergleichbaren Schweregrades festgestellt: Roy (221) beobachtete in einer Gruppe von 34 aus operationstechnischen Gründen splenektomierten Patienten 18 Fälle von Pneumonien und Atelektasen, während die Häufigkeit dieser Komplikationen in einer Kontrollgruppe milzgesunder Patienten nach den gleichen Eingriffen nur etwa 30 % betrug.

Atelektasen und Pleuraergüsse sollen nach Angaben von Staib (259) als Folge von Milzexstirpationen in 5 - 10 % aller Fälle auftreten; Hodam (124) stellte in einem Kollektiv von 310 splenektomierten Patienten sogar eine Inzidenz von 40 % fest. Die Häufigkeit von postoperativen Pneumonien betrug in einer großen, im Jahr 1959 durchgeführten Studie mit 252 Splenektomien 20 %, während nach anderen chirurgischen Eingriffen am Oberbauch zu dieser Zeit nur etwa 10 - 15 % der Operierten an Lungenentzündungen erkrankten. Die Letalität der Infektionen war mit 60 % sehr hoch. Interessanterweise trat der größte Teil der Pneumonien trotz einer postoperativen Antibiotikaphrophylaxe auf (13).

In neueren Arbeiten wird die Häufigkeit von Lungeninfektionen in der frühen postoperativen Phase bei Lymphogranulomatose-Kranken mit 11 % (274), bei Patienten mit einer Milzruptur mit 4 % (151) angegeben.

Diese offensichtlich vorhandene postoperative Neigung zu Pneumonien ist nach Begemann (13) zum Teil auf eine gewisse Resistenzschwäche zurückzuführen, die nach Splenektomie häufig beobachtet wird (siehe Kapitel 4.8.5.2). Diese Hypothese dürfte aber zur Erklärung kaum ausreichen, da andere schwere Infektionen wie Meningitiden und Sepsen demnach in den ersten postoperativen Wochen ebenfalls gehäuft auftreten sollten, worauf sich aber in der Literatur kein sicherer Hinweis findet.

Als zusätzlicher pathogenetischer Faktor wird eine operations-traumatisch bedingte Schonung des Zwerchfells diskutiert, die zu einer Minderbelüftung der angrenzenden Lungenabschnitte führen soll (15).

Nachblutungen

Die Gefährdung splenektomierter Patienten durch postoperative Nachblutungen wird in der Literatur sehr unterschiedlich bewertet. Dahm (66) betrachtet die Nachblutung als häufigste und gefährlichste Komplikation der ersten postoperativen Wochen, während sie nach Ansicht von Charleux (45) mit einer Häufigkeit von 0,48 % (bei 1036 Milzexstirpationen) keine wesentliche Rolle spielt. Eraklis (84) beschrieb in einer Zusammenstellung von 1034 Splenektomien bei Kindern eine Inzidenz von 3,2 %.

Thrombosen und Embolien

Auch für die Häufigkeit thromboembolischer Komplikationen nach Milzentfernung werden von verschiedenen Autoren stark differierende Werte angegeben. Löhr (166) bezifferte in einer Übersichtsarbeit das Risiko nur mit etwa 0,5 %.

Einem Bericht von Barker zufolge (11) ereignen sich Lungenembolien nach Splenektomie häufiger als nach allen anderen abdominalen Eingriffen; die Inzidenz von Thrombophlebitiden soll nur nach Hysterektomie noch größer sein. Bei 252 bzw. 1036 Patienten mit verschiedenen Grunderkrankungen wurden jedoch nur in 0,9 bzw. 1,3 % der Fälle in den ersten Tagen nach einer Splenektomie Phlebothrombosen, Lungenembolien und Pfortaderthrombosen beobachtet (13, 45).

Nach einem Bericht von Sutcliffe (274) erlitten 4 % seiner M. Hodgkin-Patienten, die einer diagnostischen Milzexstirpation unterzogen wurden, eine Thrombose der tiefen Beinvenen.

Quan (211) stellte fest, daß nach der Entfernung einer intraoperativ verletzten Milz 7 % der Patienten an ausgedehnten Pfortaderthrombosen verstarben.

Zusammenfassung:

Bei den postoperativen Frühkomplikationen nach Splenektomie stehen die Pneumonien an erster Stelle. Außerdem soll die Häufigkeit von Atelektasen, Pleuraergüssen, subphrenischen Abszessen und Störungen der Wundheilung (Wundinfektionen und -rupturen) bei Milzexstirpationen größer sein als bei anderen Operationen vergleichbaren Schweregrades. Die Frage nach einer möglicherweise erhöhten Inzidenz von postoperativen Nachblutungen und thromboembolischen Komplikationen ist in der Literatur umstritten.

4.3. Störungen des Allgemeinbefindens und der vegetativen Funktionen bei splenektomierten Patienten

Zahlreiche Splenektomierte klagen über verschiedenartige subjektive Beschwerden, deren Ursachen schwer erklärbar sind.

Breu (34) stellte bei der Nachuntersuchung von 18 Patienten mit einer jahrelang zurückliegenden traumatisch bedingten Milzexstirpation fest, daß sämtliche Befragten über gewisse "vegetative Stigmata" berichteten, die sich zumeist in einer erhöhten Reizbarkeit und Stimmungslabilität manifestierten. In acht Fällen war zudem eine ausgesprochene "Kollapsneigung" zu beobachten.

Störmer (265) fand bei 12 splenektomierten Patienten ausnahmslos Zeichen einer "vegetativen Unausgeglichenheit". Neben subjektiven Angaben über eine Leistungsminderung waren als objektive Befunde stets ein ausgeprägter Steh-Effekt im EKG, eine gesteigerte Reflexbereitschaft, ein positives Chvostek'sches Zeichen und ein roter Dermographismus nachweisbar.

Lennert (151) beschrieb bei 14 von 21 nachuntersuchten splenektomierten Erwachsenen Zeichen einer gesteigerten vegetativen Labilität, die sich vor allem in einer Leistungsschwäche äußerte.

Hamelmann (114) berichtete, daß sämtliche zehn danach befragten Patienten 2 - 10 Jahre nach einer Milzexstirpation über eine verminderte körperliche Leistungsfähigkeit und "vegetative nervöse Störungen" (Reizbarkeit, Wetterfühligkeit, Schlafstörungen) klagten.

Dagegen stellte Pedersen (204) in einer Untersuchungsgruppe von 30 Operierten 3 bis 41 Jahre nach einer posttraumatischen Splenektomie nur in wenigen Fällen vegetative Symptome, wie Kollapsneigung, Kopfschmerz, vermehrtes Schwitzen usw. fest; doch gaben etliche seiner Patienten Beschwerden von seiten des Magens an, denen in 13 Fällen eine Gastritis oder ein Magen- oder Duodenalulcus zugrunde lag. Dabei ist jedoch zu bedenken, daß auch in der Normalbevölkerung die Inzidenz von Magengeschwüren bis zum 60. Lebensjahr immerhin 10 % beträgt, die Inzidenz von Gastritiden 50%.

Statistisch relevante Aussagen zu diesem Thema stammen von Bege-
mann (13), der bei über 300 milzexstirpierten Patienten eine Nachuntersuchung durchführte. Er fand in 66 % der Fälle Symptome einer vegetativen Fehlregulation, die sich vor allem in Nachtschweiß, Kreislaufstörungen, dauernder Müdigkeit und Nervosität äußerte. Klinisch ließen sich bei 26 % der untersuchten Patienten im Schellong-Test Zeichen einer orthostatischen oder hypodynamischen Regulationsstörung nachweisen.

51 % der Befragten gaben an, daß sie durch den Milzverlust ihre "Leistungsfähigkeit mehr oder weniger stark eingebüßt" hätten. (Allerdings betont der Autor, daß nur 30 % der Nichtversicherten, aber 68 % der unfallversicherten Patienten, die aus dem zur Splenektomie führenden Unfall Rentenansprüche geltend machen konnten, über eine Minderung ihrer Leistungsfähigkeit klagten!). Bei 23 % der Operierten traten Beschwerden von seiten des Herzens oder der Atmung auf.

Über Störungen des Magen-Darmtraktes berichteten rund 50 % der Patienten; in etwa 1/3 der Fälle konnte ein objektiver Befund in Form einer Gastritis oder eines Magenulcus erhoben werden.

Als besonders auffallendes Symptom stellte Begemann eine Alkoholintoleranz heraus, die sich in Erbrechen und Übelkeit nach Alkoholgenuß äußerte. Von 106 befragten Erwachsenen gaben 65 an, alkoholische Getränke weitaus schlechter als vor der Milzentfernung zu vertragen.

Auch Blaszczyk (23) berichtete, daß bei einer Nachuntersuchung von 53 Splenektomierten 11 spontan über eine Alkoholintoleranz klagten. Die Ätiologie dieses Symptoms ist noch ungeklärt, wird jedoch von Begemann im Wegfall der Milz als alkoholentgiftendes Organ vermutet. Die Hypothese einer lienalen Beteiligung am Äthanolabbau stützt sich auf Ausführungen von Baader (13), nach denen das Organ am Abbau zahlreicher Gewerbegifte wie Benzol, Äthylchlorid u.a. mitwirkt.

Zusammenfassung:

Die häufigsten Beschwerden splenektomierter Patienten betreffen das vegetative Nervensystem, dessen regulative Funktionen nach subjektiven Angaben in 66 % (13, 151) bis 100 % (114, 34) der Fälle gestört sind. Eine Minderung der Leistungsfähigkeit, über die 51 bis 100 % (13, 114) der Befragten klagen und die offensichtlich unabhängig vom zeitlichen Abstand zur Splenektomie persistieren kann (23, 13, 151), könnte nach Streicher (15) darauf zurückgeführt werden, daß der asplenische Organismus bei körperlicher Belastung nicht mehr imstande ist, das Pfortadersystem zu arterialisieren und die Leber mit sauerstoffreichem Blut zu versorgen.

17 bis 48 % der Patienten (23, 13) berichten über Magenbeschwerden, denen in 12 % (13) bis 43 % (204) der Fälle objektiv feststellbare pathologische Veränderungen zugrunde liegen.

Die Vielfalt der angegebenen Symptome und die Geringfügigkeit objektiver Befunde sprechen nach Meinung von Begemann (13) dafür, daß es sich weniger um morphologische als um funktionelle Störungen handelt, die durch eine Gleichgewichtsverschiebung unbekannter Art im Nervensystem bedingt sind. Aus der großen Häufigkeit derartiger Beschwerden bei Splenektomierten schließt der Autor auf eine ursächliche Beteiligung der Milzentfernung.

4.4. Auswirkung der Splenektomie auf verschiedene Serumproteine

Die elektrophoretische Auftrennung der Serumproteine ergab in größeren Untersuchungsreihen bei posttraumatisch milzexstirpierten Patienten eine relative Verschiebung zugunsten der langsam wandernden Eiweißkörper (151, 265, 34). Neben einer Verminderung der Albumine und α_1 -Globuline wurde eine signifikante Vermehrung der β - und γ -Fraktion beschrieben.

Am stärksten ausgeprägt sind die Veränderungen bei den γ -Globulinen, deren Serumkonzentration nach Splenektomie in bis zu 100 % der Fälle beträchtlich erhöht sein soll. Als mögliche Ursache wird eine kompensatorische Überfunktion des verbleibenden lymphatischen Systems angenommen, die den Verlust des lymphatischen Milzgewebes ausgleichen soll (265, 34).

Nicht nur bei den gesamten Eiweißfraktionen, sondern auch bei einzelnen Serumproteinen konnten nach Milzverlust erhebliche Normabweichungen nachgewiesen werden. Lennert (152) stellte fest, daß die Konzentration von α_1 -Antitrypsin und α_2 -Makroglobulin im Serum splenektomierter Kinder hochsignifikant erniedrigt war.

Diese Beobachtung weist nach Ansicht des Autors darauf hin, daß die Milz als Produktions- und/oder Speicherort der beiden Proteine fungiere. Lennert widerlegte damit die früher geltende Meinung, daß die Synthese beider Eiweißkörper fast ausschließlich in der Leber statfinde.

Für eine Beteiligung der Milz an der Produktion des α_1 -Antitrypsins spricht - neben dem deutlich gesenkten Spiegel bei asplenischen Kindern - auch die tierexperimentelle Beobachtung, daß nach Entblutung der Milz mit Suprarenin die Trypsinaktivität in der Milzvene beträchtlich ansteigt und erst nach Stunden bis Tagen wieder abfällt.

Schumacher (237) berichtete über eine signifikante Erhöhung des durchschnittlichen Transferrinspiegels in einem Kollektiv von 80 splenektomierten Kindern und Jugendlichen. Diese Veränderung könnte nach Meinung des Autors als Teil einer unspezifischen Immunantwort auf Infektionen bei fehlender Milzfunktion gedeutet werden. Das Konzept einer immunologischen Funktion des Transferrins, das dieser Hypothese zugrunde liegt, stützt sich auf den experimentellen Nachweis einer antibakteriellen Wirkung menschlichen Transferrins bei Mäusen.

Schumacher weist darauf hin, daß die Erhöhung des Transferrinspiegels auch als Ausdruck einer Regulationsstörung im Eisenstoffwechsel betrachtet werden könne.

Haug (118) führte Enzymstudien an 13 lebergesunden Patienten durch, denen als Folge eines Unfalls 1/2 bis 8 Jahre vor der Nachuntersuchung die Milz entfernt worden war. Er stellte im Vergleich zu den Werten eines milzgesunden Kontrollkollektivs eine signifikante Aktivitätserhöhung der GOT, GPT, ALD und MDH fest. Ebenfalls deutlich, aber nicht signifikant erhöht, war die Aktivität der LDH und SDH.

Der Autor zieht aus seinen Untersuchungsergebnissen den Schluß, daß das RES der Milz am Abbau der Enzyme beteiligt sein müsse, obwohl diese Aufgabe bisher fast ausschließlich der Leber als wichtigstem Stoffwechselorgan zugesprochen wurde. Nach einer Splenektomie soll die Abbaufunktion der Milz von anderen retikuloendothelialen Organen übernommen werden, wobei jedoch die Kompensation nur unvollständig bleibt.

Zusammenfassung:

Die Milz übt einen vielfältigen Einfluß auf den Proteinstoffwechsel aus.

Eine Splenektomie führt deshalb zu verschiedenartigen Veränderungen im Eiweißspektrum des Serums:

- relative Vermehrung der elektrophoretisch langsam wandernden Proteine (α_2 -, β - und v.a. γ -Fraktion)
- Abfall der Konzentration von α_1 -Antitrypsin und α_2 -Makroglobulin
- Erhöhung des Transferrinspiegels
- Aktivitätssteigerung einiger Serumenzyme

4.5. Auswirkungen der Splenektomie auf das Gerinnungssystem

Im Gerinnungssystem splenektomierter Patienten werden zahlreiche Normabweichungen beschrieben.

Die Blutungszeit soll bei etwa 40 % der milzexstirpierten Patienten verlängert (29), der Quick-Wert im Durchschnitt erniedrigt sein (265). Szasz beobachtete nach Splenektomie wegen einer Milzruptur oder wegen hämatologischer Erkrankungen eine verlängerte Spontangerinnungszeit des Vollbluts (276).

Kapillarresistenz, Gerinnselretraktion und Plättchenadhäsivität zeigen im allgemeinen keine pathologischen Veränderungen (29, 265). Dagegen ist die (durch ADP, Adrenalin oder Kollagen) induzierte Plättchenaggregation bei splenektomierten Patienten gegenüber milzgesunden Kontrollpersonen deutlich verstärkt (29, 151). Dieser Effekt ist am stärksten ausgeprägt, wenn als aggregationsfördernde Substanz Adrenalin verwendet wird.

Nach Bonnet-Gajdos (29) ist der gesamte, im Thrombelastogramm erfaßbare Gerinnungsablauf nach Splenektomie signifikant verzögert. Welche einzelnen Schritte des komplizierten Gerinnungsprozesses dabei verändert sind, kann zur Zeit noch nicht mit Sicherheit festgestellt werden.

Die Analyse der einzelnen Gerinnungsfaktoren erbrachte bei verschiedenen Untersuchern stark differierende Resultate: Die Aktivität der Faktoren II, V und VII soll nach Störmer (265) bei Splenektomierten gehemmt, nach Bonnet-Gajdos (29) völlig normal sein.

Geller (zitiert bei 289) konnte im Tierversuch nach Milzexstirpation eine signifikante Erniedrigung des Prothrombins nachweisen, die im Parabioseversuch nur dann zu beobachten war, wenn bei beiden beteiligten Tieren die Milz entfernt wurde. Weinreich (289) deutet das Ergebnis dieses Experiments als Hinweis auf eine Milzbeteiligung an der Prothrombinsynthese.

Über die Beziehung zwischen Milz und Faktor VIII liegen zahlreiche Forschungsergebnisse vor. Norman (194) gelang es, bei Hunden mit einer Hämophilie A durch eine Milztransplantation einen Anstieg des Faktors VIII zu erreichen. Der Versuch, den gleichen Erfolg bei einem menschlichen Hämophilen zu erzielen, scheiterte an der vorzeitigen Abstoßung des vom Vater gespendeten Milztransplantats; immerhin konnte ein kurzfristiger Anstieg des Faktors VIII um über 20 % verzeichnet werden (117).

In Perfusionsversuchen an isolierten Organen gesunder Hunde mit Hämophilie-A-Blut war der Faktor-VIII-Gehalt im Milzvenenblut deutlich höher als im Perfusat der Leber. Das perfundierte Blut der Milz von hämophilen Tieren enthielt dagegen kaum Faktor VIII (286).

Adrenalininjektionen erhöhen beim Gesunden innerhalb kurzer Zeit die Faktor-VIII-Konzentration im Blut; bei Splenektomierten bleibt diese Wirkung dagegen vollständig aus (158). Covelli (61) konnte zeigen, daß die Unterdrückung des Adrenalineffektes bei entmilzten Ratten durch eine Autotransplantation von Milzgewebe aufgehoben werden konnte.

Die geschilderten Beobachtungen sprechen dafür, daß in der Milz sowohl eine Synthese als auch eine Speicherung von Faktor VIII stattfindet (15). Trotzdem hat eine Splenektomie offenbar keinen Faktor-VIII-Mangel zur Folge.

Zusammenfassung:

Ein Milzverlust kann verschiedenartige Änderungen im Gerinnungssystem zur Folge haben, deren Pathogenese ungeklärt ist:

- Verlängerung der Blutungszeit und der Spontangerinnungszeit des Vollbluts
- Erniedrigung des Quick-Werts
- Veränderung des Thrombelastogramms im Sinne einer Gerinnungsverzögerung
- verstärkte induzierte Plättchenaggregationsneigung

Über den möglichen Einfluß einer Splenektomie auf die Aktivität der Gerinnungsfaktoren II, V, VII und VIII bestehen Meinungsverschiedenheiten.

4.6. Auswirkungen der Splenektomie auf Zahl und Morphologie zellulärer Blutelemente in Knochenmark und peripherem Blut

4.6.1. Veränderungen der Morphologie des Knochenmarks

Die Beziehungen zwischen Milz und Knochenmark sind noch weitgehend ungeklärt. Die bis zu den 50er Jahren verbreitete Hypothese einer Regulation der Markfunktion durch einen hormonellen Milzfaktor, die von Naegeli und Damaschek vertreten wurde, konnte nie experimentell bewiesen werden und wurde deswegen inzwischen größtenteils verlassen (289).

Unklar und umstritten ist auch die Beeinflussung der Knochenmarkmorphologie durch eine Entfernung der Milz. Die Beschreibungen der aus Sternalpunktaten gewonnenen Befunde reichen von einer Markhyperplasie mit quantitativen und qualitativen Verschiebungen der einzelnen Zellbestandteile bis zu einer Verminderung der Markaktivität mit Zellverarmung (289).

Störmer (265) beschrieb als Untersuchungsergebnis von 12 Markpunktaten milzexstirpierter Patienten eine Vermehrung von Monocyten und Lymphocyten und eine deutliche Verminderung von Normoblasten. Im Gegensatz dazu fand Breu (34) im Knochenmarksausstrich von 18 nach einem Milztrauma splenektomierten Erwachsenen eine gesteigerte Megakaryopoese, Granulopoese und Erythropoese mit einer entsprechenden Vermehrung der zellulären Vorstufen.

Übereinstimmend berichten beide Autoren über eine Erhöhung des Zellgehalts mit einer ausgeprägten Lymphocytose, wie sie auch im peripheren Blutbild asplenischer Patienten festgestellt werden kann (siehe Kapitel 4.6.5.). Daneben fiel Breu ebenso wie Szasz (276) im Markretikulogramm eine "Vermehrung des lymphoiden Retikulumanteils" auf, die nach Ansicht der Untersucher auf eine kompensatorische Überfunktion des Markretikulums nach Verlust des Milz-RES hinweist.

Die beschriebenen Befunde sind jedoch nur mit Vorbehalt zu werten, da nach Weñreich (289) die quantitative Auswertung der

Punktate sehr schwierig ist und zudem das an einer Punktionsstelle gewonnene Mark nicht unbedingt für das gesamte andere Knochenmark repräsentativ ist.

4.6.2. Postoperative Entwicklung des Blutbildes

In den ersten Wochen nach einer Milzentfernung ist das Blutbild charakteristischen Veränderungen unterworfen, die von allen Untersuchern in sehr ähnlicher Weise beschrieben werden (5, 201, 13, 151, 204).

Unmittelbar nach der Operation ist regelmäßig ein sprunghafter Anstieg der Leukocyten um 11.000 bis 24.000/mm³ nachweisbar, dem in den nächsten Tagen ein zögernder Abfall folgt. Die Leukocytose ist länger anhaltend und stärker ausgeprägt als bei anderen chirurgischen Eingriffen.

Im Differentialblutbild ist sofort nach der Splenektomie ein Lymphocytensturz bis zu einem relativen Wert von 7 - 8 % zu beobachten. In den folgenden Tagen beginnt die Lymphocytenzahl rasch zu steigen, überschreitet etwa in der zweiten postoperativen Woche die obere Normgrenze und pendelt sich etwa 30 Tage nach der Operation auf einen erhöhten Wert von durchschnittlich 4.000/mm³ ein, der über Jahre weiter bestehen kann.

Die neutrophilen Granulocyten zeigen ein spiegelbildliches Verhalten: nach einem unmittelbaren postoperativen Anstieg auf relative Werte von 70 bis 80 % fällt ihre Zahl langsam ab und erreicht etwa zur gleichen Zeit wie die Lymphocytenzahl den Normbereich, um ihn anschließend beträchtlich zu unterschreiten.

Etwa einen Monat nach der Milzexstirpation erreicht die Granulocytopenie mit relativen Werten von durchschnittlich 25 % ihren Tiefpunkt. Es läßt sich zu diesem Zeitpunkt im Vergleich zum normalen Blutbild eine Umkehr in der prozentualen Gliederung wie auch in den Absolutwerten von Granulocyten und Lymphocyten feststellen. In den nächsten Monaten kann eine gewisse Normali-

sierung eintreten, die aber meistens nicht zu einem völligen Ausgleich der Lymphocytose und Neutropenie führt.

Der postoperative Anstieg der Lymphocyten ist stark verzögert, wenn eine infektiöse Allgemeinerkrankung auftritt oder der Verlauf der Wundheilung durch eine Infektion kompliziert wird (153, 154).

Auch die Zahl der Monocyten kann in der frühen postoperativen Phase Schwankungen unterworfen sein, die sich zumeist in einem geringen passageren Anstieg äußern (13).

Ausgeprägter scheinen die Veränderungen bei der Konzentration der Eosinophilen zu sein: Andersen (5) beobachtete in einer Studie mit 14 Kindern, daß sich die durchschnittliche präoperative Zahl der eosinophilen Granulocyten von $125/\text{mm}^3$ fünf Tage nach einer Splenektomie auf $400/\text{mm}^3$ erhöhte und nur sehr langsam eine rückläufige Tendenz zeigte, die noch ein Jahr später nicht zur Normalisierung führte.

Ein bekanntes Phänomen, das für die Splenektomie spezifisch ist und bei keinem anderen operativen Eingriff beobachtet werden kann, ist die ausgeprägte postoperative Thrombocytose (163, 151, 84, 289). Nach einem starken initialen Anstieg der Thrombocytenzahl, der bereits 24 Stunden nach einer Milzexstirpation beginnt und etwa zwei Wochen später mit Spitzen von über $1.000.000/\text{mm}^3$ seinen Höhepunkt erreicht, kommt es im zweiten bis dritten postoperativen Monat zu einer Stabilisierung auf leicht erhöhte oder hochnormale Werte.

Zusammenfassung:

Die wesentlichen postoperativen Änderungen des Blutbilds betreffen somit Leukocyten und Thrombocyten, deren Zahl in der Regel längerfristig erhöht bleibt. Besonderheiten des Differentialblutbilds bestehen in einer sich unmittelbar nach der Splenektomie entwickelnden (absoluten und relativen) Lymphopenie und Granulocytose, die nach etwa zwei Wochen von einer Lymphocytose und Neutropenie abgelöst werden.

4.6.3. Langfristige Veränderungen im erythrocytären System

Die typischen Normabweichungen im Erythrocytenhaushalt splenektomierter Patienten sind qualitativer Natur. Eine Veränderung der Zellzahl im Sinne einer Polyglobulie wurde nur in vereinzelt Studien als vorübergehendes postoperatives Phänomen beobachtet (13, 289), während die meisten anderen Autoren normale Werte beschrieben (252, 289). Dies ist auch zu erwarten, da die Beteiligung der Milz an der Erythropoese wie auch an der Sequestration normaler Erythrocyten gering ist.

Als Ausdruck der lienalen Filterfunktion für geschädigte und abnorm geformte Erythrocyten zeigen radioaktiv markierte Sphärocyten im Transfusionsversuch beim milzexstirpierten Patienten eine ebenso lange Überlebenszeit wie normale rote Blutkörperchen (289).

Vor dem gleichen pathogenetischen Hintergrund sieht man heute auch das bei asplenischen Patienten häufig beschriebene vermehrte Auftreten von Makrocyten im peripheren Blut, das zu einer Rechtsverschiebung der Price-Jones-Kurve führt (266, 265, 34, 289, 118). Makrocyten sind große unreife Zellen der erythropoetischen Reihe, die normalerweise nicht in der Peripherie belassen, sondern im Milz-RES ausgefiltert und abgebaut werden (289).

Ebenfalls als Folge des Ausfalls der lienalen Klärfunktion wird die prozentuale Vermehrung von Erythrocyten mit Heinz'schen Innenkörpern gedeutet, die sowohl bei einer congenitalen Hypo- oder Asplenie (289) als auch nach Entfernung der Milz beobachtet werden kann (286, 223, 289, 193). Bei diesen Einschlusskörpern, die in einer großen Untersuchungsreihe bei über 50 % der Splenektomierten in 0,1 bis 3 % der roten Blutzellen gefunden wurden (193), handelt es sich um eine meist toxisch bedingte Ausflockung von Hämoglobin, die experimentell z. B. durch große Dosen von Phenazetin induziert werden kann.

Im Tierversuch konnte Rothberg (243) nachweisen, daß Heinzkörperhaltige Erythrocyten bei normalen Tieren rasch von der Milz sequestriert wurden, nach Splenektomie jedoch bedeutend länger in der Zirkulation verblieben und schließlich nur langsam durch das RES von Leber und Knochenmark eliminiert wurden. Außerdem konnte nach einer Entfernung der Milz die toxische Innenkörperbildung durch weitaus kleinere Phenazetindosen angeregt werden als bei normalen Kontrolltieren (243).

Bonnet-Gaydos (29) und Rumler (223) beobachteten bei splenektomierten Patienten eine Anisocytose und Schizocytose, die wahrscheinlich ebenfalls auf den Ausfall der lienalen Sequestration zurückzuführen sind.

Kürzlich wurde von Robertson (215) berichtet, daß die Blutviskosität nach Splenektomie signifikant ansteigt und wahrscheinlich auf unbegrenzte Zeit erhöht bleibt. Untersuchungen an 20 milzexstirpierten, asymptomatischen Patienten machten deutlich, daß die Viskositätssteigerung auf einer verminderten Verformbarkeit der Erythrocyten beruht; diese wiederum ist vermutlich durch die Anwesenheit intrazellulärer Einschlüsse und Proteinkomplexe bedingt, die normalerweise von der Milz entfernt werden.

Als Ausdruck der lienalen "pitting-function", durch die Einschlusskörper aus den Erythrocyten ausgemolken werden, ist auch die oft beschriebene Beobachtung zu werten, daß die Zahl der (Eisengranula enthaltenden) Siderocyten nach Splenektomie im peripheren Blut beträchtlich ansteigt. Bei 75 % der asplenischen Patienten wurde in einer großen Studie von Begemann (13) die Normalgrenze des prozentualen Siderocytenanteils von 3⁰/100 überstiegen, wobei relative Werte bis zu 20 % beobachtet wurden. Nach Untersuchungen von Nordoy (193) sind durchschnittlich 1 - 2 % der Erythrocyten im Blut splenektomierter Versuchspersonen Siderocyten, während im Blut milzgesunder Probanden normalerweise keine gefunden werden.

Ähnliches gilt für die Jollykörperchen, 1 - 2 μ m große basophile Kernreste der Erythrocyten, die normalerweise im RES der Milz wie andere erythrocytäre Strukturelemente ausgemolken werden und des-

halb unter physiologischen Umständen im peripheren Blut nicht vorhanden sind. In der Diagnostik der anatomischen und funktionellen Aspleniesspielen sie eine große Rolle, da ihre Anwesenheit ein unbedingtes Zeichen für das Fehlen von funktionstüchtigem Milzgewebe ist (z.B. 198, 6, 203, 29, 190, 151, 289). Können sie dagegen nach einer Splenektomie nicht nachgewiesen werden, muß die Existenz von Nebenmilzen oder ektopischem, autotransplantierten Milzgewebe angenommen werden (25, 203, 29, 190).

Ein zweites wichtiges, diagnostisches Merkmal im Blutbild milzloser Patienten sind die sog. "pitted", "pocked" oder vakuolisierten Erythrocyten, die mit dem Interferenzmikroskop nachgewiesen werden können. Ihr prozentualer Anteil korreliert mit der Menge der Jollykörper tragenden Zellen und liegt bei Patienten mit nachgewiesener Asplenie durchschnittlich 20 % über der Normalgrenze von etwa 0,8 % (190).

Nach heutigen Erkenntnissen stellt die Zahl der vakuolisierten Erythrocyten einen sehr sensiblen hämatologischen Parameter für das Vorhandensein funktionierenden Milzgewebes dar, der ebenso wie die Zahl der Jollykörper mit der szintigraphisch feststellbaren Milzgröße korreliert (203, 29).

Verschiedene Autoren wiesen auf das Auftreten von Targetzellen im Blut asplenischer Patienten hin (266, 292, 114, 265, 121, 118). Diese Zellen sind eine Abart von Erythrocyten mit einem vergrößerten Oberflächen-Volumen-Verhältnis, die als charakteristisches Merkmal bei Thalassämie zu finden sind, aber auch bei anderen Störungen der Hämoglobinsynthese vorkommen können. Sie sollen nach Splenektomie regelmäßig in einer relativen Menge von 1 bis 40 % nachweisbar sein und gelten auch hier als Ausdruck einer gestörten Hämoglobinsynthese (266).

Die Bildung von Targetzellen ist möglicherweise auch der Grund für eine erhöhte osmotische Resistenz der Erythrocyten, die nach Milzexstirpation verschiedentlich beobachtet wurde (15, 118, 289).

Als weitere Besonderheit des asplenischen Blutbildes wird von einigen Autoren eine Vermehrung von Retikuloeyten beschrieben (198, 292, 289). Dieser Anstieg ist nach früherer Meinung als Ausdruck einer hormonellen supprimierender Fernwirkung der Milz auf die Erythropoese zu deuten. Heute neigt man eher zu der Ansicht, daß die Milz einen wichtigen Reifungs- und Speicherort für Retikuloeyten darstelle und ihre Entfernung deshalb zu einer Vermehrung der Erythrocytenvorstufen im peripheren Blut führen müsse.

Dementsprechend beobachtete Waldmann nach einer Milzexstirpation beim Hund nicht nur eine Erhöhung der Retikuloeytenzahl um 64 %, sondern auch eine Zunahme der Reifungszeit in der Peripherie von 0,4 auf 0,9 Tage (nach 289).

4.6.4. Langfristige Veränderungen im thrombocyitären System

Bei vielen splenektomierten Patienten ist als typisches Merkmal des asplenischen Status eine Erhöhung der peripheren Thrombocytenzahl nachweisbar (66, 29, 163, 114, 289, 193, 123, 164). Im Tierversuch steigt die Thrombocytenkonzentration nach Splenektomie um über 700 % an (252). In großen Untersuchungsreihen mit über 100 milzexstirpierten Patienten wurde eine Thrombocytose in einer Häufigkeit von 29 bzw. 36,3 % beobachtet (164, 163).

Die Vermehrung der Thrombocyten läßt als einziger von allen Blutbildparametern eine eindeutige Beziehung zur Operationsindikation erkennen: Betroffen sind in der Hauptsache Patienten, deren Grundkrankheit in einer Anämie besteht. So kann bei splenektomierten Patienten mit einer hereditären Sphärocytose in 50 - 82 % der Fälle eine langfristige Thrombocytose festgestellt werden (163, 114). Noch häufiger scheint sie bei anderen Anämieformen aufzutreten, die im Gegensatz zur Sphärocytose durch eine Splenektomie klinisch nicht völlig ausgeheilt werden können (123, 289, 164).

Die besondere Anfälligkeit solcher Patienten gegenüber einer patho-

logischen Erhöhung der Thrombocytenzahl wird darauf zurückgeführt, daß durch die fortbestehende Hämolyse im Knochenmark nicht nur die Erythropoese, sondern auch die Thrombopoese stimuliert werde, was nach einer Splenektomie nicht mehr durch eine vermehrte Sequestration, Speicherung oder Destruktion von Blutplättchen in der Milz ausgeglichen werden könne (289, 123).

Dagegen soll eine Thrombocytose bei anderen Erkrankungen, die eine Milzentfernung erforderlich machen können, selten oder nie in Erscheinung treten (164, 193). So wurde sie in einigen Studien, die sich nur mit posttraumatisch splenektomierten Patienten beschäftigten, in keinem einzigen Fall beobachtet, in anderen Untersuchungsreihen zumindest in geringerer Häufigkeit als bei Patienten mit einer Sphärocytose (151, 114, 34).

Neben einer zahlenmäßigen Veränderung der Thrombocyten werden auch strukturelle Abweichungen beschrieben, die vor allem als Anisocytose und Makrocytose in Erscheinung treten (223, 193). Im Tierversuch steigt der mittlere Thrombocyten Durchmesser nach Splenektomie um über 20 % (252).

Linker (163) und Lennert (151) beobachteten im Ausbreitungstest eine deutliche Linksverschiebung der Plättchen zu großen Formen, die mit wachsendem Abstand zur Splenektomie keine Tendenz zur Normalisierung zeigte und von der Grunderkrankung unbeeinflusst schien. Nach Meinung der Untersucher spricht die Makrocytose zusammen mit der persistierenden Erhöhung der Thrombocytenzahl für eine andauernde, verstärkte Stimulation der Thrombopoese nach Splenektomie.

Eine andere experimentell gesicherte Theorie erklärt die Thrombocytose mit dem plötzlichen Ausfall der Speicher- und Abbaukapazität der Milz (siehe Kapitel 3.1.2.). Die von Lennert (151) geäußerte Ansicht, daß der Abbau der Thrombocyten innerhalb kurzer Zeit vom RES der Leber übernommen und kompensiert werde, muß in Zweifel gezogen werden, da Thrombocytosen noch etliche Jahre nach

einer Splenektomie nachweisbar sind (29, 163, 289, 114) und ihr Ausmaß keine Abhängigkeit vom zeitlichen Intervall zwischen Untersuchung und Operation zeigt (163).

4.6.5. Langfristige Veränderungen im leukocyitären System

4.6.5.1. Leukocyten allgemein

Im Leukocytenhaushalt werden nach Splenektomie vornehmlich quantitative Normabweichungen beobachtet, während qualitative Veränderungen in den Hintergrund treten. Ein bekanntes und häufig beschriebenes Phänomen ist die einer Milzentfernung folgende Erhöhung der Leukocytenzahl gegenüber dem präoperativen Wert wie auch gegenüber der Norm (5, 223, 13, 15, 151, 34, 86, 289 etc.).

Stellvertretend für zahlreiche ähnliche Berichte seien die Untersuchungen von Essellier (86) zitiert, der in einer Studiengruppe von 20 Patienten 3 bis 26 Jahre nach einer posttraumatischen Splenektomie eine durchschnittliche Leukocytenzahl von $9.400/\text{mm}^3$ gegenüber einem Wert von $6.400/\text{mm}^3$ in einer milzgesunden Kontrollgruppe feststellte.

Der prozentuale Anteil der milzexstirpierten Patienten, die von einer Leukocytose betroffen sind, schwankt zwischen 25 (15) und 100 % (34).

Eine Vermehrung der weißen Blutzellen wird nach 12 Jahren noch ebenso häufig beobachtet wie nach vier Monaten (13). Es handelt sich also offensichtlich um eine bleibende Änderung, deren pathophysiologischer Mechanismus auch auf Dauer vom Organismus nicht kompensiert werden kann.

Der pathogenetische Hintergrund der Postsplenektomie-Leukocytose ist trotz zahlreicher Erklärungsversuche noch unbekannt. Neben einer nach Splenektomie wegfallenden Abbaufunktion des Milz-RES

wird der Ausfall der Milz als Speicherorgan diskutiert.

Nach Untersuchungen von Sacchetti (224) wird der marginale Pool der Granulocyten nach einer Milzexstirpation von normalerweise 50 auf 12 % reduziert, was nach Meinung des Autors bei gleichbleibender Gesamtzahl der Zellen zwangsläufig zu einer Leukocytose ohne Linksverschiebung führen muß. Diese häufig zitierte Hypothese ist aber insofern unbefriedigend, als die Erhöhung der Leukocytenzahl nicht durch eine Vermehrung der Granulocyten bedingt ist, sondern im Gegenteil meist mit einer relativen, oft auch absoluten Neutropenie einhergeht.

Auf Leibetseder (149) geht eine zweite Hypothese zurück, nach der die Postsplenektomie-Leukocytose auf dem vermehrten Auftreten von Infekten infolge einer Abwehrschwäche beruhen soll; der Autor stützt sich dabei auf das Ergebnis von Tierexperimenten, bei denen nach einer Milzexstirpation keine Vermehrung der Leukocyten festzustellen war, wenn die Tiere in der postoperativen Phase antibiotisch behandelt wurden.

Hiergegen ist allerdings einzuwenden, daß eine Erhöhung der Leukocytenzahl nicht nur in dem unmittelbar auf den Eingriff folgenden Zeitraum auftritt, sondern noch Jahrzehnte nach der Operation bestehen kann und zu diesem Zeitpunkt im allgemeinen keine wesentlich erhöhte Infektionsmorbidity mehr besteht.

Auch die früher verbreitete Ansicht, daß humorale inhibitorische bzw. regulative Einflüsse auf die Granulopoese bestünden, die nach Splenektomie wegfielen, damit eine vermehrte Produktion und Ausschüttung von weißen Blutzellen aus dem Knochenmark zuließen und so den Weg zur Leukocytose freigeben würden, wird heute weitgehend abgelehnt (289).

Essellier beschrieb eine interessante Beobachtung, die ebenfalls auf eine lienale Beeinflussung der Knochenmarksfunktion hinweisen könnte (86): Auf eine ACTH-Injektion reagierten 20 splenektomierte Patienten mit einem signifikant geringeren Leukocytenanstieg als milzgesunde Probanden.

Im selben Sinne berichtete Streicher (258) über eine pathologische Abschwächung der reaktiven Leukocytose nach Aderlaß beim splenektomierten Tier, die durch eine Milzreplantation weitgehend behoben werden konnte.

4.6.5.2. Differentialblutbild

Lymphocyten

Im Differentialblutbild ist vor allem eine relative und absolute Vermehrung der Lymphocyten bemerkenswert, die noch Jahre nach einer Milzentfernung bei 50 bis 100 % der Patienten zu beobachten ist (5, 297, 201, 292, 79, 229, 223, 13, 151).

So stellte Andersen (5) in einer prospektiven Studie mit 14 Kindern einen Anstieg der absoluten Lymphocytenzahl von präoperativ $3.000/\text{mm}^3$ auf $4.000/\text{mm}^3$ etwa ein Jahr nach einer Splenektomie fest. Winkelmeier (297) beobachtete bei 27 posttraumatisch splenektomierten Erwachsenen als langfristige Folge des Milzverlusts eine Lymphocytenzahl von $3.700/\text{mm}^3$ (39 %) gegenüber einem mittleren Wert von $2.215/\text{mm}^3$ (36 %) bei milzgesunden Kontrollpersonen. Zu ähnlichen Ergebnissen kam Downey (79) mit einem durchschnittlichen Wert von 2.941 Lymphocyten/ mm^3 bei milzexstirpierten Patienten versus $1.769/\text{mm}^3$ in einem Kontrollkollektiv.

Verschiedenen unabhängigen Berichten zufolge soll keine Abhängigkeit zwischen der Ausprägung der Lymphocytose und dem zeitlichen Abstand zwischen Splenektomie und Untersuchung bestehen: Winkelmeier (297) konnte keinen statistischen Unterschied zwischen den Werten von Patienten sichern, deren Operation kürzer und länger als sechs Jahre zurücklag; Begemann (13) stellte bei Nachuntersuchungen in unterschiedlichen Zeitabständen nach einer Milzexstirpation fest, daß die relative Lymphocytenzahl nach zwei bis vier Monaten durchschnittlich 44 %, nach 13 bis 35 Jahren 44,2 % betrug.

Demgegenüber beobachtete Passl (201), daß sich bei Kindern, denen vor dem sechsten Lebensjahr eine rupturierte Milz entfernt wurde, die Relativwerte der Lymphocyten nach drei Jahren aufgrund einer Granulocytenvermehrung normalisierten, während die Absolutwerte im oberen Bereich der Norm oder leicht erhöht blieben.

Dies könnte für eine bessere Anpassungsfähigkeit des kindlichen Organismus an die veränderte körperliche Situation nach Milzverlust sprechen.

Die Ursache der Lymphocytose soll nach Ansicht von Lennert (151) ebenso wie die von ihm beschriebene Erhöhung der Gammaoglobuline (siehe Kapitel 4.4.) in einem "kompensatorischen Abwehrmechanismus nach Milzverlust" liegen. Auch in einer neueren Arbeit von Andersen (5) wird die Vermehrung der Leukocyten als "Ausdruck kompensatorischer Vorgänge des im Organismus verbliebenen immunkompetenten Gewebes" gedeutet.

Als Alternativhypothese zieht der Autor die Möglichkeit einer Anhäufung lymphatischer Zellen im peripheren Blutpool in Betracht, nachdem die Milz als wichtiges Speicherorgan entfernt ist.

Die Vermehrung der Lymphocyten betrifft die verschiedenen Subpopulationen (T-Zellen, B-Zellen, Null-Zellen) in unterschiedlichem Ausmaß.

Von zahlreichen Untersuchern wird eine Veränderung der prozentualen Verteilung von B- und T-Lymphocyten beschrieben, die sich in einer relativen Verschiebung zugunsten der B-Zellen äußert. Deren Zahl scheint sowohl absolut (79, 77, 297) als auch relativ (292, 79, 297) noch Jahre nach einer Splenektomie erhöht zu sein.

Auch die T-Zellen sind beim milzexstirpierten Patienten häufig absolut vermehrt oder zahlenmäßig unverändert (5, 297, 79, 229, 77), relativ aber in den meisten Fällen gegenüber den Normalwerten signifikant vermindert (201, 292, 79, 229, 297).

Als Zahlenbeispiel kurz die Untersuchungsergebnisse von Winkel-

meyer (297): Der relative Anteil der B-Lymphocyten betrug bei 27 splenektomierten Patienten 13 % (absolut $477/\text{mm}^3$) gegenüber 12 % (absolut $299/\text{mm}^3$) in einer gesunden Vergleichsgruppe; die relative Zahl der T-Lymphocyten war dagegen im Vergleich zum Kontrollkollektiv von 55 auf 40 % reduziert, die absolute Zahl von $1.383/\text{mm}^3$ auf $1.510/\text{mm}^3$ gesteigert.

Die Bedeutung dieser Befunde ist umstritten. Westerhausen (292) erklärt die beobachteten Veränderungen mit einem "oberflächen-restaurierenden Effekt" der Milz auf die T-Lymphocyten, der nach einer Splenektomie wegfallen soll, wodurch zwangsläufig vermehrt Zellen mit Oberflächendefekten auftreten. Da mit der üblichen Rosettentests nur Lymphocyten mit intakter Oberfläche erfaßt werden, führen diese Untersuchungen notwendigerweise zu einer falschen (zu geringen) Einschätzung der Gesamtzahl von T-Zellen.

Als Bestätigung dieser Theorie können die Beobachtungen von Andersen (5) und Millard (179) betrachtet werden, die unabhängig voneinander nach Splenektomie einen erhöhten relativen Anteil von (mit dem Rosettentest nicht erfaßbaren) Null-Lymphocyten feststellten, die nach der Hypothese von Westerhausen großteils den T-Zellen zuzuordnen wären.

Neutrophile Granulocyten

Die absolute und relative Vermehrung der Lymphocyten geht auf Kosten der relativen Zahl von neutrophilen Granulocyten (5, 201, (223, 151). Andersen (5) beschrieb einen Abfall des Relativwertes von 38 % präoperativ auf 30 % ein Jahr nach der Splenektomie. Lennert (151) fand in 19 von 21 untersuchten Fällen neben einer relativen auch eine absolute Neutropenie, die noch neun Jahre nach der Milzentfernung nachweisbar war.

Nicht nur Zellzahl, sondern auch Morphologie und Vitalität der neutrophilen Granulocyten können bei splenektomierten Patienten verändert sein: Störmer beobachtete bei zwölf asplenischen Er-

wachsenen eine deutliche Verschiebung des Segmentindex im Sinne einer Hypersegmentation. Dieses Merkmal, das unabhängig von der Leukocytenzahl und dem Intervall zwischen Operation und Befunderhebung konstant in allen untersuchten Fällen auftrat, betrachtet der Autor als Folge einer "Dysfunktion des mesenchymalen Gewebes" als "Ausdruck einer eindeutigen Überbelastung", die nach einer Milzexstirpation in ähnlicher Ausprägung wie bei Hepatopathien auftreten soll.

Storti (269) stellte in einer klinischen Studie fest, daß die osmotische Resistenz der neutrophilen Granulocyten bei splenektomierten Patienten deutlich unter der Norm lag.

Aufschlußreich ist auch die Entdeckung von Streicher (nach 15), daß der Pyrexaltest bei Splenektomierten noch bis 1 1/2 Jahre nach Milzverlust im Sinne einer überhöhten Neutrophilenvermehrung atypisch verläuft. Die Ursache wird vom Untersucher in einer Verminderung des marginalen Granulocytenpools vermutet, der die mobilisierten Granulocyten nicht mehr in ausreichender Menge aufnehmen können soll.

Eosinophile Granulocyten

Weitere Besonderheiten des Postsplenektomie-Blutbildes betreffen die Zahl der eosinophilen Granulocyten und der Monocyten. Von vielen Autoren wurde eine Eosinophilie beschrieben (z.B. 5, 265, 86, 289).

In einer umfassenden Literaturzusammenstellung aus dem Jahr 1955 konnte Esselier (86) aufzeigen, daß in der Mehrzahl der entsprechenden Untersuchungen an posttraumatisch splenektomierten Patienten eine abnorme Vermehrung der eosinophilen Granulocyten festgestellt wurde. In einer eigenen Untersuchungsreihe mit 20 Fällen fand der Autor im Durchschnitt eine signifikante Erhöhung der Eosinophilenzahl von $400/\text{mm}^3$ gegenüber $200/\text{mm}^3$ bei gesunden Kontrollpersonen.

In einer neueren Studie aus dem Jahr 1976 beobachtete Andersen (5) an 14 Kindern einen Anstieg der eosinophilen Granulocyten von präoperativ $124/\text{mm}^3$ auf $300/\text{mm}^3$ ein Jahr nach einer Splenektomie.

Es soll allerdings nicht übergangen werden, daß einige Autoren auch ausdrücklich auf das Fehlen einer Eosinophilie in ihrem splenektomierten Untersuchungskollektiv hinweisen (13, 114).

Monocyten

Ebenso uneinheitlich sind die Berichte über eine mögliche Monocytose nach Milzverlust. Von einigen Untersuchern wird sie bestritten (13, 151, 114). Dagegen äußerte Störmer (265) in einer Übersichtsarbeit die Ansicht, daß die Zahl der Monocyten bei der Mehrzahl der milzexstirpierten Patienten erhöht sei. Weinreich (289) beobachtete bei der Mehrheit seiner 71 splenektomierten Probanden eine Vermehrung der Monocyten; ausgenommen waren nur die Fälle mit einer hämolytischen Anämie, die in der Regel keine Monocytose aufwiesen.

Neben der Zahl kann auch die Aktivität der Blutmonocyten nach Milzverlust verändert sein: In einer neuen Arbeit aus dem Jahre 1981 stellte Ponassi (209) fest, daß die Serumkonzentration der "colony stimulating activity" (CSA), einem das in-vitro-Wachstum von Granulocytenvorstufen fördernden Stoff, der von den Monocyten produziert und abgegeben wird, nach einer Splenektomie erheblich über dem Normwert liegt. Der zu erwartende Anstieg des CSA-Wertes nach einer Epiphrenin-Infusion blieb bei den Milzexstirpierten im Gegensatz zu Milzgesunden jedoch aus.

Der Autor äußert auf Grund seiner Beobachtung die Meinung, daß die CSA-produzierenden Monocyten auf zwei austauschbare Kompartimente verteilt sein müßten, wobei die Milz einen wesentlichen Teil des marginalen Pools darstelle.

Tabelle 1 Auswirkungen der Splenektomie auf das hämatologische System

Splenektomie-bedingte Änderungen	obligat	fakultativ	Einzelbeschreibung	vermutete Ursache
<u>a) erythrocytäres System</u> Auftreten von Makrocyten Auftreten von Anisocyten, Schizocyten Bildung von Heinz'schen Innenkörpern Vermehrung von "pitted" Erythrocyten Auftreten von Jollykörperchen Anstieg der Blutviskosität Vermehrung von Siderocyten Vermehrung von Reticulocyten Vermehrung von Targetzellen Erhöhung der osmotischen Resistenz	 x x x 	 x x x x x x x x	 x 	 Ausfall der lienalen Filterfunktion Ausfall der lienalen "pitting function" Ausfall eines Reifungsorts Störung der Hämoglobinsynthese Vermehrung von Targetzellen
<u>b) thrombocytäres System</u> Thrombocytose fehlende Adrenalinreaktion Makrocytose und Anisocytose	 x	 x x	 	 Ausfall der lienalen Abbau- und Speicherfunktion Steigerung der Thrombopoese
<u>c) leukocytäres System</u> Leukocytose Ausfall der reaktiven Leukocytose nach ACTH-Injektion Lymphocytose absolute und rel. Vermehrung der B-Lymphocyten Neutropenie Hypersegmentation der Granulocyten Verminderung der osmotischen Resistenz der Granulocyten Eosinophilie Monocytose	 x 	 x x x x x	 x x x 	 Ausfall der lienalen Speicherfunktion Kompensatorischer Abwehrmechanismus Ausfall eines "oberflächenrestaurierenden Effekts" auf die T-Lymphocyten "Dysfunktion des mesenchymalen Gewebes" Ausfall der lienalen Speicherfunktion

4.7. Einfluß der Milzexstirpation auf die körpereigenen Abwehrsysteme

Die wichtigsten Erkenntnisse über die Auswirkungen der Splenektomie auf die Funktionen des Organismus wurden auf dem Gebiet der Immunologie gewonnen. Mit ihrer Hilfe versucht man, den pathophysiologischen Hintergrund der stark erhöhten Infektionsanfälligkeit asplenischer Patienten aufzuklären.

4.7.1. Zelluläre Abwehr

Zahlreiche experimentelle und klinische Erfahrungen weisen darauf hin, daß die zellvermittelten Abwehrmechanismen nach Splenektomie kurz- oder längerfristig beeinträchtigt sind. Die Defekte betreffen sowohl die unspezifische als auch die spezifische Abwehr.

4.7.1.1. Funktion des RES und der Mikrophagen

Durch eine Milzentfernung verliert der Organismus etwa 25 % seines retikuloendothelialen Systems. Dieser Verlust ist um so schwerwiegender, als das RES der Milz durch seine enge räumliche Beziehung zum lymphatischen Gewebe und durch die Besonderheit seiner Gefäßarchitektur, die einen langsamen Blutdurchfluß gewährleistet, im Abwehrsystem eine einmalige Rolle spielt, die nach ihrem Ausfall wahrscheinlich nur lückenhaft von anderen Organen übernommen werden kann.

Nach Ansicht einiger Untersucher wird der Funktionsausfall des Milz-RES nach einiger Zeit durch eine kompensatorische Steigerung der Sequestrationstätigkeit und Phagocytoseleistung von Leber und Knochenmark ausgeglichen (132, 133, 266). Es ist eine besondere Fähigkeit aller retikuloendothelialen Gewebe, auf eine vermehrte funktionelle Beanspruchung mit einer Aktivitätssteigerung und oftmals auch einer Hyperplasie zu reagieren.

Nach einer Splenektomie sollen es vornehmlich die Kuffer'schen Sternzellen der Leber sein, die den Verlust des lienalen RES durch eine vermehrte Leistung auszugleichen versuchen. Dies konnte zumindest im Tierversuch nachgewiesen werden, wo nach einer experimentellen Milzentfernung die Effektivität der Lebermakrophagen bei der Phagocytose nicht-antigener Partikel deutlich zu steigen begann (132); der kompensatorische Vorgang war bereits nach wenigen Wochen abgeschlossen.

Diesen an Tieren gewonnenen Erkenntnissen widersprechen klinische Beobachtungen am Menschen, die auf die jahrelange Persistenz einer verminderten Clearanceleistung im asplenischen Organismus hinweisen.

Eine bekannte Folgeerscheinung des Milzverlusts ist die starke Vermehrung von Immunkomplexen im peripheren Blut, die wenige Tage nach einer Splenektomie beginnt und noch nach etlichen Jahren nachweisbar ist (2). Eraklis (83) stellte fest, daß nach einer intravenösen Injektion von aggregiertem humanen Serumalbumin die Clearance bei splenektomierten Kindern dreimal langsamer verlief als bei gesunden Kontrollpersonen. Ähnliche Ergebnisse wurden bei Verwendung von radioaktiven Kohlepartikeln und zahlreichen kolloidalen Substanzen erzielt.

Da der relative Anteil von Milz und Leber an der Sequestration und Phagocytose partikulärer Antigene von der Höhe des Antikörperspiegels und damit vom Immunitätszustand des Organismus abhängig ist, kann man annehmen, daß diese Faktoren auch im Tierexperiment einen Einfluß darauf haben, in welchem Umfang die Clearance von inokulierten Mikroorganismen oder Fremdzellen durch eine Splenektomie beeinträchtigt wird.

Tatsächlich konnte in zahlreichen Versuchsreihen nachgewiesen werden, daß nicht immune milzexstirpierte Tiere nach einer intravenösen Injektion lebender Pneumokokken im Vergleich zu scheinoperierten Tieren eine signifikant verminderte Clearance-

rate und eine abnorm stark ausgeprägte und langdauernde Bakteriämie haben (195, 57, 129, 27, 155, 293, 248).

Alle Untersucher kamen zu ähnlichen Ergebnissen, obwohl verschiedene Serotypen (1, 3, 6, 7, 23, 25) und unterschiedliche Erregermengen (von 50 bei 248 bis 5×10^8 bei 129) verwendet wurden.

Über einen Einfluß der Keimzahl berichtet nur Hosea (129), der nach einer Injektion von 50 bis 60 Pneumokokken bei splenektomierten Mäusen eine signifikant stärkere Bakteriämie als bei gesunden Kontrolltieren feststellte, bei einer Keimmenge von 2×10^7 jedoch keinen Unterschied mehr erkennen konnte. Der Autor führt seine Beobachtung darauf zurück, daß die Kapazität des RES durch eine sehr große Erregerzahl gesättigt werde.

Die Verminderung der Clearanceleistung scheint sich mit wachsendem zeitlichen Abstand zu einer experimentellen Splenektomie nicht wesentlich zu normalisieren: Okinaga (195) infizierte verschiedene Gruppen von Kaninchen zwei Wochen und zwei Monate nach Entfernung ihrer Milz mit lebenden Pneumokokken, ohne eine Verbesserung der Clearancerate im zweiten Kollektiv nachweisen zu können.

Diese Beobachtung widerspricht der oben zitierten Hypothese von Jacob und Störmer, nach der die ausgefallenen Funktionen des Milz-RES innerhalb weniger Wochen vollständig von anderen Organen übernommen werden sollen.

Werden splenektomierte Tiere vor einer Infizierung mit Pneumokokken gegen den verwendeten Serotyp immunisiert, ist in der Clearancerate keinerlei Unterschied zu scheinoperierten Kontrolltieren feststellbar (129). Der gleiche Effekt ist zu erreichen, wenn die Bakterien vor der Injektion opsoniert werden (27).

Diese experimentellen Bedingungen ermöglichen offenbar eine effektive Sequestrationstätigkeit des Leber-RES, das für eine wirk-same Ausübung seiner Funktion ja auf die Anwesenheit einer grossen Menge präformierter opsonierender Antikörper angewiesen ist.

Daß diese Erkenntnisse auch auf den Menschen übertragbar sind, bewies eine klinische Studie, für die Hosea (229) eine analoge Versuchsanordnung benützte. Als partikuläres Antigen wurden statt Bakterien autologe, radiochrommarkierte Erythrocyten verwendet, die mit menschlichem Anti-Rh(D)-Immunglobulin beladen waren.

Die Abfilterung dieser Zellen aus dem Blutstrom war bei splenektomierten Patienten gegenüber gesunden Kontrollpersonen signifikant verzögert. Die Clearancerate konnte jedoch nahezu normalisiert werden, wenn die Erythrocyten mit der vierfachen Menge an IgG beladen wurden. Die höhere Antikörpermenge verbesserte offensichtlich die Phagocytoseleistung der Lebermakrophagen, was sich szintigraphisch durch einen deutlichen Aktivitätsanstieg über der Leber nachweisen ließ.

Über einen ähnlichen Versuch, aber mit völlig anderem Ergebnis, berichtete Sullivan (273). Der Autor beobachtete, daß die Clearance von intravenös verabreichten Bakteriophagen bei Splenektomierten völlig normal verlief, obwohl die Bildung spezifischer Antikörper gegenüber der Norm signifikant vermindert war.

Man muß annehmen, daß an der Sequestration und Phagocytose von Antikörper-beladenen Zellen und Bakteriophagen unterschiedliche Mechanismen beteiligt sind, die durch eine Milzexstirpation in ungleichem Ausmaß beeinflußt werden.

Mikrophagen

Die Überprüfung der Phagocytosekapazität der neutrophilen Granulocyten im Nitroblautetrazoliumtest (NBT-Test) ergab bei asplenischen Patienten weder mit noch ohne Stimulation durch Endotoxin statistisch gesicherte Abweichungen zu den Normalwerten (297).

Auch ein Vergleich des NBT-Tests vor und nach einer Splenektomie bei Lymphogranulomatosekranken ließ keine Änderung der Neutrophilenaktivität erkennen (115).

Eine andere Funktion der Mikroorganismen, nämlich die Fähigkeit zur Verdauung bereits phagozytierter Erreger, wird im sog. "micro-organism-killing-test" überprüft. Auch diese Untersuchung fiel bei splenektomierten Probanden völlig normal aus (115, 143). Es ergibt sich somit kein Hinweis darauf, daß die Funktionsfähigkeit der neutrophilen Granulozyten durch eine Splenektomie beeinflusst wird.

4.7.1.2. Aktivität von Lymphocyten und Monocyten

Die Frage nach den möglichen Auswirkungen einer Milzentfernung auf die Funktion der T-Zellen wurde anhand verschiedener Testansätze untersucht.

Hautteste

Die klinisch üblichen Hautteste mit Tuberkulin, Streptokinase und Candida albicans-Extrakt als Antigen ergaben bei posttraumatisch splenektomierten Probanden keine pathologischen Befunde (15, 172, 79). Auch wurde in der Literatur einstimmig festgestellt, daß die Hautreaktionen von M. Hodgkin-Patienten zwar durch Krankheitsstadium und Therapieschema, nicht jedoch durch eine zusätzliche diagnostische Milzentfernung beeinflusst werden (115, 229, 282, 260).

Ein negativer Ausfall dieser Tests wäre nach Downey (79) bei asplenischen Patienten auch kaum zu erwarten, da die Milz bekanntermaßen vornehmlich auf intravenös, nicht auf intradermal zugeführte Antigene reagiert.

Regulatorische Aktivität der Lymphocyten

Interessante Ergebnisse erbrachten Experimente, die sich mit der regulatorischen Funktion der T-Lymphocyten beschäftigten.

Zahlreiche Immunreaktionen erfordern eine Kooperation zwischen B- und T-Lymphocyten, in deren Rahmen sog. Helfer- und Suppressorzellen der T-Zell-Reihe die Aktivität der B-Zellen fördernd bzw. hemmend beeinflussen können.

Tierexperimentell konnte festgestellt werden, daß die Milz eine bedeutende Rolle als Speicher- und Produktionsort von Suppressorzellen spielt. Diese Lymphocyten können zwar in Thymus und Milz, kaum jedoch in Lymphknoten oder im peripheren Blut nachgewiesen werden (227). Gershon (98) zeigte, daß T-Lymphocyten der Milz fähig sind, in vivo die durch allogenetische Stimulation induzierte DNA-Synthese von Lymphknotenlymphocyten zu unterdrücken; diese Hemmung kann durch eine Splenektomie aufgehoben werden.

Auf Grund dieses Versuchsergebnisses äußerte der Autor die Vermutung, daß die Milz die Hauptquelle der Suppressorzell-Aktivität sein müsse. In die gleiche Richtung weist auch die häufig berichtete Erfahrung, daß eine Splenektomie beim Tier zu einer gesteigerten Antikörperbildung als Antwort auf eine lokale Injektion von humanem und tierischem Serumalbumin und heterologen Erythrocyten führen kann (12, 184, 217).

Ambbsbaugh (3) stellte jedoch fest, daß eine Milzexstirpation beim Tier keinerlei Minderung der Suppressorzell-Aktivität nach sich zieht.

In eindeutiger Beziehung zur Milz stehen dagegen die Helferzellen, die als Gegenpartner der Suppressor-Lymphocyten fungieren. Ihre Aktivität nimmt nach einer Splenektomie beim Tier stark ab und ist am siebenten postoperativen Tag praktisch nicht mehr nachweisbar (3).

Es ist anzunehmen, daß eine solche einschneidende Veränderung der regulatorischen Aktivität von T-Zellen einen Einfluß auf die Zusammenarbeit zwischen den Lymphocytensubpopulationen haben muß. Es ist in diesem Zusammenhang berichtet worden, daß eine Milzentfernung beim neugeborenen Tier die Kooperationsfähigkeit der B- und T-Zellen bei der Antikörperreaktion auf bestimmte Antigene stark beeinträchtigt; der Defekt scheint vornehmlich auf einer Funktionseinschränkung der Helferzellen zu beruhen (37).

Diese Beobachtung bestätigt Forschungsergebnisse von Ford (92), nach denen sich die Zusammenarbeit von B- und T-Lymphocyten vorwiegend in der Milz abzuspielen scheint.

Es ist möglich, daß die beim splenektomierten Menschen feststellbare Verminderung der Antikörperbildung als Reaktion auf intra-venös verabreichte Antigene unter anderem auf eine reduzierte Aktivität der Helferzellen zurückzuführen ist (3).

Stimulierbarkeit der Lymphocyten

Ein häufig geprüfter Parameter der Lymphocytenfunktion ist die Transformationsbereitschaft bei Stimulierung mit Mitogenen oder mikrobiellen Antigenen, die üblicherweise in vitro über die Einbaurate radioaktiv markierten Thymidins gemessen wird.

In den meisten Untersuchungsreihen waren die Stimulationswerte bei splenektomierten Kindern und Erwachsenen gegenüber der Norm signifikant erniedrigt, wobei die Reaktion auf das Mitogen Phythämagglutinin offensichtlich am stärksten beeinträchtigt ist (297, 79, 229, 77, 9). Bei Lymphogranulomatosekranken, die als Folge ihres Grundleidens häufig Defekte der zellulären Immunität aufweisen, wurde die Transformationsrate in einigen Studiengruppen durch eine diagnostische Splenektomie zusätzlich vermindert, in anderen blieb sie unbeeinflusst (22, 282, 260).

Während Winkelmeier (297) mit wachsendem zeitlichen Abstand zur Splenektomie keine Besserung der Lymphocytenstimulierbarkeit feststellen konnte, beobachtete Andersen (5) nur unmittelbar nach der Milzentfernung eine verminderte Transformationsbereitschaft, die sich bereits nach zehn Tagen wieder weitgehend normalisierte.

In der frühen postoperativen Phase scheint die Reaktion auf mikrobielle Antigene stärker beeinträchtigt zu sein als die auf Mitogene; diese immunologische Situation wird häufig bei Patienten mit schweren bakteriellen Infektionen angetroffen und könnte somit ein Ausdruck der erhöhten postoperativen Infektionsanfälligkeit splenektomierter Patienten sein (5).

Die spontane Transformation scheint im Gegensatz zur stimulierten nach einer Milzentfernung nicht vermindert zu sein (297, 229). Diehl (77) berichtete sogar über einen signifikanten Anstieg der spontanen DNS-Rate bei asplenischen Patienten. Er erklärte seine Beobachtung mit einem korrelierenden Anstieg der B-Zellen, die nach neueren Untersuchungen die Fähigkeit besitzen sollen, in vitro die T-Zell-Proliferation anzuregen.

Monocytenfunktion

Die Ätiogenese der verminderten Stimulierbarkeit peripherer Lymphocyten ist noch weitgehend ungeklärt. Ein interessanter Erklärungsansatz wurde kürzlich von Baker (9) zur Diskussion gebracht: Der Autor deutete die veränderte Lymphocytenfunktion als Folge der Aktivität sog. inhibitorischer Monocyten, deren Zahl nach Splenektomie beträchtlich ansteigen soll. Der pathologische Stimulationstest asplenischer Patienten konnte nämlich völlig normalisiert werden, wenn zuvor alle Monocyten aus dem peripheren Blut entfernt wurden.

Der starke Aktivitätsanstieg der regulatorisch tätigen "inhibitory monocytes", den Baker bei 20 milzexstirpierten Probanden beobachtete, könnte nach Meinung des Untersuchers u.a. für die Verminderung der Immunkompetenz nach Milzverlust verantwortlich sein.

Transplantationsimmunität

Die veränderte Immunitätslage asplenischer Organismen kommt auch bei Transplantationsexperimenten zum Ausdruck, die vornehmlich die Funktionen des T-Zell-Systems erfassen.

Die Toleranz gegenüber intravenös injizierten allogenetischen Knochenmarkszellen konnte bei Mäusen durch eine Milzexstirpation deutlich erhöht werden (38).

Die Abstoßung histoinkompatibler Hauttransplantate war bei einigen Mäusestämmen nach Splenektomie verzögert, bei anderen nicht (38, 113).

Tierexperimentell gewonnene Erkenntnisse, die auf eine Überlebenszeitverlängerung von allogenen Nierentransplantaten bei vorausgehender Entfernung der Milz hinweisen (297, 78), wurden bereits erfolgreich in die klinische Praxis umgesetzt (siehe Kap. 5.2.1.).

Untersuchungen an Ratten mit transplantierten Nieren haben gezeigt, daß eine Splenektomie unter den gewählten experimentellen Bedingungen zwar die Abstoßungsreaktion verzögert, die Bildung hämagglutinierender und cytotoxischer Antikörper jedoch kaum beeinträchtigt (38). Die Wirkung der Milzexstirpation scheint demnach vor allem die zelluläre, weniger die humorale Immunität zu betreffen.

Die Milz scheint außerdem einen fördernden Einfluß auf die Entwicklung der neonatalen Immuntoleranz zu haben, wie Levinson (157) experimentell nachweisen konnte: Der Versuch, bei neugeborenen Tieren durch eine Injektion von allogenetischen Zellen

eine spezifische Toleranz auszulösen, gelang bei 53 % der scheinoperierten Ratten, aber nur bei 22 % der splenektomierten Tiere.

Zusammenfassung:

Folgende Defekte der RES-Funktion wurden nachgewiesen:

- Im Tierversuch eine verminderte Clearancerate nach intravenöser Injektion von pathogenen Mikroorganismen, die über längere Zeit persistiert und durch eine vorherige Immunisierung normalisiert werden kann
- Beim Menschen eine verzögerte Sequestration von inerten Fremdkörpern, Immunkomplexen und autologen Zellen, die mit geringeren Mengen Antikörper beladen sind.

Die regulatorische Aktivität der T-Lymphocyten wird beim splenektomierten Tier deutlich beeinträchtigt: Beschrieben wurden eine Funktionseinschränkung der Helferzellen und eine Abnahme der Kooperationsfähigkeit zwischen B- und T-Zellen.

Auch beim Menschen hat ein Milzverlust Störungen der Lymphocytenfunktion zur Folge; sie äußern sich in einer verminderten stimulierten und einer erhöhten spontanen Transformationsbereitschaft.

Die Transplantationsimmunität wird durch eine Milzentfernung dahingehend beeinflusst, daß die Abstoßungsreaktion auf allogene Transplantate abgeschwächt verläuft.

Ein Aktivitätsanstieg inhibitorisch tätiger Monocyten, der beim Menschen nach Splenektomie nachgewiesen wurde, soll eine mögliche Ursache für die postoperative Abwehrschwäche milzexstirpierter Patienten sein.

4.7.2. Humorale Abwehr

Die Milz ist für das humorale Abwehrsystem von großer Bedeutung: Sie ist einerseits Hauptort der spezifischen Antikörperbildung bei der Primärantwort auf ein Antigen, wenn dieses auf dem Blutweg zugeführt wird; andererseits ist sie höchstwahrscheinlich wesentlich an der Synthese unspezifischer humoraler Abwehrstoffe (Tuftsin, evtl. auch Properdin) beteiligt. Wenn diese Milzfunktionen nach einer Splenektomie plötzlich wegfallen, ist mit entsprechenden Ausfallserscheinungen zu rechnen, die sich sehr verschiedenartig äußern können.

4.7.2.1. Serumkonzentration spezifischer, präformierter Antikörper

Zahlreiche Studien befassen sich mit der Titerhöhe spezifischer Antikörper bei Patienten, die im späteren Kindes- oder im Erwachsenenalter splenektomiert worden waren. Dabei konnte keinerlei Einfluß der Milzexstirpation auf die Serumspiegel der untersuchten Antikörper festgestellt werden, ob diese nun gegen Streptokokken (15, 108), Salmonellen (280), Influenzaviren (290), Ebstein-Barr-Viren (229) oder die Blutgruppenantigene A und B (204) gerichtet waren.

Diese Resultate entsprechen dem heutigen Verständnis der immunologischen Milzfunktionen, nach dem eine splenektomiebedingte Normabweichung von spezifischen Antikörpertitern nur dann zu erwarten ist, wenn die Operation noch vor der Primärsensibilisierung gegen die betreffenden Antigene - also in den ersten Lebensjahren - durchgeführt wird. Ein Milzverlust im späteren Lebensalter sollte dagegen weniger Einfluß haben, da dann bereits Antikörper gegen einen Großteil der weitverbreiteten Antigene vorhanden sind.

Speziell mit Kindern, die vor dem sechsten Lebensjahr einer posttraumatischen Splenektomie unterzogen wurden, beschäftigte sich eine Studie von Passl (201). Die Untersuchungen ergaben, daß die Titerhöhe von Iso- und Heteroagglutininen, sowie von H.pertussis-Antikörpern völlig im Normbereich lagen; dagegen waren die gegen E. coli gerichteten Antikörper signifikant vermindert.

Es hat sich jedoch in den letzten Jahren gezeigt, daß die stärkste Infektionsgefährdung des asplenischen Organismus nicht von E. coli oder sonstigen gramnegativen Darmbakterien, sondern von Pneumokokken ausgeht. Gegen verschiedene Serotypen von Pneumokokken gerichtete Antikörper wurden bei splenektomierten Kindern und Erwachsenen jedoch in normaler (273) oder sogar erhöhter (99) Konzentration gefunden.

4.7.2.2. Antikörperbildung bei antigener Stimulierung

Die Auswirkung einer Milzentfernung auf den Verlauf von primären Immunreaktionen ist davon abhängig, auf welchem Weg das Antigen zugeführt wird (siehe Kapitel 3.2.2.).

Im Tierversuch ist nach subkutaner Injektion verschiedener kolloidaler oder partikulärer Antigene (aggregiertes Fremdalbumin, heterologe Erythrocyten) eine normale oder sogar leicht verstärkte Antikörperbildung zu registrieren (12, 184), während nach einer intravenösen Zufuhr von heterologen Erythrocyten (210, 238, 304) oder Typ-1-Pneumokokken (58) der Titeranstieg signifikant vermindert ist oder sogar ganz ausfällt.

De Carvalho (71) berichtete, daß bei splenektomierten Ratten die Antikörperproduktion nach intravenöser Gabe von humanem Gammaglobulin umso stärker beeinträchtigt war, je jünger die Tiere waren. Zudem war nur die Bildung hämagglutinierender Antikörper vermindert und verzögert, während komplementfixierende Antikörper in normalem Umfang synthetisiert wurden.

Wie man an den Impferfolgen splenektomierter Patienten feststellen konnte, gelten die tierexperimentell gewonnenen Erfahrungen auch für den Menschen: Erfolgt die primäre Immunisierung subkutan oder intramuskulär, ist in allen Untersuchungsreihen nach der Vakzination ein normaler Titeranstieg spezifischer Antikörper zu beobachten, unabhängig davon, ob der Impfstoff von Salmonellen (214, 280, 172), Diphtheriebakterien (264), Tetanuserregern (117), E. coli (130) oder Francisellen (228) abgeleitet ist.

Auch die zunehmend an Bedeutung gewinnende subkutane oder intramuskuläre Vakzination mit Pneumokokkenpolysaccharid führt im allgemeinen zu einem normalen Anstieg typenspezifischer Antikörper, der mit der Impfantwort milzgesunder Menschen vergleichbar ist (99, 4, 273, 280, 114). Ausgenommen sind hierbei Kinder unter zwei Jahren sowie Patienten, die unter Radio- und/oder Chemotherapie stehen. Allerdings wurden auch bei gesunden Erwachsenen nach Splenektomie verminderte Immunantworten auf Pneumokokkenvakzine beschrieben (129, 81).

Erwartungsgemäß ist nach einer intravenösen Injektion von partikulären Antigenen die Bildung von Antikörpern bei splenektomierten Patienten signifikant abgeschwächt und verzögert. In einem klassischen Versuch aus dem Jahre 1950 stellte Rowley (220) fest, daß anatomisch und funktionell asplenische Probanden auf intravenös verabreichte heterologe Erythrocyten mit einem mangelhaften Titeranstieg spezifischer Antikörper reagierten.

Sullivan (273) beobachtete bei milzlosen Patienten eine signifikant verminderte Antikörperreaktion auf eine intravenöse Primärimmunisierung mit Bakteriophagen. Die anamnestiche Zweitantwort auf eine Boosterinjektion fiel quantitativ normal aus; allerdings war qualitativ ein deutlicher Unterschied zu milzgesunden Kontrollpersonen feststellbar, da bei der Antikörpersynthese der übliche Übergang von der IgM- zur IgG-Klasse nicht stattfand. Diese Störung bei der Ausarbeitung der sekundären Immunantwort wurde auch im Tierexperiment beschrieben (71).

Die mehrfache Wiederholung einer intravenösen Injektion von zellulären Antigenen führt beim Menschen zu einer quantitativen Normalisierung der Antikörperbildung; eine Verzögerung des Titeranstiegs scheint jedoch bestehen zu bleiben (160).

Die experimentell erwiesene Abschwächung der humoralen Immunantwort nach Milzverlust scheint auch in der klinischen Praxis von Bedeutung zu sein: Schönlebe (232) fand bei katamnestischen Erhebungen unter 14 splenektomierten Patienten zwei, die nach der Milzentfernung an schwerem Typhus erkrankt waren. Bei beiden war ein besonders schwerer Krankheitsverlauf (in einem Fall letal) und eine auffallende Rezidivneigung verbunden mit einem stark verzögerten positiven Ausfall der Gruber-Widal-Reaktion als Zeichen für eine verlangsamte Antikörperproduktion.

4.7.2.3. Serumkonzentration verschiedener Immunglobulinklassen

Als größtes zusammenhängendes Immunorgan des Körpers, das $\frac{1}{3}$ des lymphatischen Gewebes und 10 bis 15 % der austauschbaren B-Lymphocyten enthält, hat die Milz einen beträchtlichen Anteil an der Synthese von Immunglobulinen, wobei offenbar hauptsächlich Makroglobuline gebildet werden. Die einseitige Bevorzugung der IgM-Klasse spiegelt sich in den Auswirkungen einer Splenektomie auf die Serumkonzentration der einzelnen Immunglobulinklassen wider.

Tierexperimentell konnte nachgewiesen werden, daß die IgM-Produktion nach einer Milzentfernung vermindert oder sogar völlig unterbunden ist, während die Synthese anderer Immunglobuline unbeeinflusst bleibt (138, 30). Sahiar und Schwartz (225) beobachteten bei splenektomierten Kaninchen eine gesteigerte Bildung von Gammaglobulinen, wobei gleichzeitig die IgM-Antikörper im Vergleich zu den Kontrolltieren stark abfielen.

Analoge Resultate wurden bei klinischen Studien gewonnen, die das Verhalten der Antikörperkonzentrationen beim splenektomierten Menschen untersuchten. In Tabelle 2 und 3 sind die Ergebnisse der wichtigsten Arbeiten zusammengefaßt, die bisher zu diesem Thema veröffentlicht wurden. Dabei wurden Studien mit Lymphogranulomatose-Kranken nicht berücksichtigt, da bei diesen Patienten eine Differenzierung zwischen den Einflüssen der Radio- und Chemotherapie und einer zusätzlichen Splenektomie nötig ist.

In etwa der Hälfte der Untersuchungsreihen wurde bei asplenischen Patienten eine Erhöhung von IgG und/oder IgA gegenüber gesunden Kontrollpersonen festgestellt, während für IgM bis auf eine Ausnahme durchwegs eine signifikante Verminderung beobachtet wurde (Tabelle 2).

Zu ähnlichen Resultaten kamen prospektive Studien, bei denen die Immunglobulinwerte bei einer Serie von Patienten vor und nach einer Splenektomie bestimmt und verglichen wurden (Tabelle 3). Die einzige Untersuchungsreihe, in der keine Verminderung der IgM-Konzentration festzustellen war, beschäftigte sich mit Thalassämiepatienten.

Die Thalassämie scheint innerhalb der übrigen Grundkrankheiten insofern eine Sonderstellung einzunehmen, als sie häufig per se mit einer Vermehrung der Makroglobuline verbunden ist und nach Splenektomie deswegen trotz einem relativen Konzentrationsabfall kein absoluter IgM-Mangel eintreten muß.

Einfluß der Grundkrankheit

Eine differenzierte Betrachtung der einzelnen Grunderkrankungen in Bezug auf die Immunglobulinspiegel, wie sie von einigen Untersuchern innerhalb der splenektomierten Gesamtkollektive vorgenommen wurde, erbrachte völlig uneinheitliche, zum Teil widersprüchliche Resultate (237, 48, 297, 192, 152). Alle Autoren waren sich jedoch darüber einig, daß bei hämatologischen Leiden im allgemeinen und hämolytischen Anämien im besonderen

offensichtlich eine Tendenz zur IgG-und/oder IgA-Erhöhung besteht.

Bei Patienten mit M. Hodgkin wird allein als Folge aggressiver Behandlungsmethoden (Radio- und vor allem Chemotherapie) häufig ein Abfall aller drei großen Immunglobulinklassen festgestellt, wobei aber die IgM-Verminderung durch eine zusätzliche diagnostische Milzexstirpation offensichtlich gefördert wird (261, 290, 284, 229). Steidle (261) beobachtete nach Splenektomie bei Lymphogranulomatose-Kranken einen signifikanten IgM-Abfall, der sich als unabhängig von Krankheitsverlauf, Stadium und eingeleiteter Therapie erwies.

Schaadt (229) stellte fest, daß Patienten, die neben einer Cyto- statika- und Strahlenbehandlung auch noch splenektomiert wurden, einen signifikant niedrigeren IgM-Spiegel hatten als gleichtherapierte aber nicht splenektomierte Patienten, während die IgG- und IgA-Konzentration in beiden Gruppen gleich war. Aus ähnlichen Beobachtungen folgte Walzer (234), daß die "staging splenectomy" per se eine postoperative IgM-Verminderung verursache, wobei dieser Effekt aber durch eine aggressive Behandlung verstärkt werde.

Einfluß der postoperativen Beobachtungszeit

Entscheidend ist die Frage, ob die Konzentrationsänderungen der Serumimmunglobuline längere Zeit persistieren, oder ob es sich nur um vorübergehende Erscheinungen handelt.

Nitsche (191) untersuchte in einer prospektiven Versuchsreihe das Verhalten der Immunglobuline in der unmittelbar postoperativen Phase bei erwachsenen Patienten: Im Vergleich zu den präoperativen Ausgangswerten beobachtete er eine passagere, signifikante Erhöhung der IgA-Konzentration, die sich am 60. postoperativen Tag bereits wieder normalisiert hatte, sowie eine längerfristige, signifikante Steigerung des IgG-Spiegels, die einen

Monat nach der Splenektomie noch immer voll ausgeprägt war.

Bei der Serumkonzentration von IgM zeigte sich ein zwischen dem 15. und 20. postoperativen Tag beginnender signifikanter Abfall, der am 60. Tag noch nicht beendet war. Der Autor wies darauf hin, daß dieser Abfall mit der Halbwertszeit des IgM korreliere; dies könne als Hinweis auf eine Lokalisation IgM-produzierender Zellen in der Milz gewertet werden.

In einer ähnlichen Studie, die sich mit Kindern beschäftigte, beobachtete Andersen (5) unmittelbar nach der Splenektomie neben unveränderten IgG-Werten ebenfalls einen Anstieg des IgA und eine Verminderung des IgM. Beide Veränderungen zeigten bei einer Nachuntersuchung, die ein Jahr später erfolgte, keine Tendenz zur Normalisierung, sondern waren eher noch stärker ausgeprägt.

Wie Tabelle 2 zeigt, scheint es sich sowohl bei dem obligatorischen IgM-Mangel als auch bei der fakultativen Erhöhung der IgA- und IgG-Konzentration um irreversible Erscheinungen zu handeln, die auch noch Jahrzehnte nach einer Milzentfernung nachgewiesen werden können.

Dieser Eindruck wird durch eine Arbeit von Winkelmeyer (297) bestätigt, der bei einer Gegenüberstellung der entsprechenden Befunde von Patienten, deren Splenektomie kürzer bzw. länger als sechs Jahre zurücklag, keinen signifikanten Unterschied der Serumimmunglobulinwerte sichern konnte. Chaimoff (44) stellte mit wachsendem zeitlichen Abstand zur Milzexstirpation sogar einen weiteren IgM-Abfall und IgA-Anstieg fest.

Einfluß des Operationsalters

Die Frage nach einer möglichen Beziehung zwischen dem Operationsalter und der postoperativen Konzentration der Immunglobuline wurde bisher wenig beachtet. Passl (201) untersuchte dieses Problem anhand von Kindern, die vor ihrem vierten Lebensjahr wegen einer

Milzruptur splenektomiert worden waren. Dabei bemerkte er, daß eine Milzexstirpation vor dem vierten Geburtstag einerseits einen auffallend stärkeren IgG- und IgA-Anstieg, andererseits einen deutlich geringeren IgM-Abfall zur Folge hatte als eine Operation im späteren Kindesalter.

Bei einer Studie mit Erwachsenen und älteren Kindern fiel Westergaard (292) auf, daß eine IgM-Verminde- rung vor allem bei denjenigen Patienten nachgewiesen werden konnte, die zum Zeitpunkt der Splenektomie jünger als 20 Jahre waren, während von einer IgA-Vermehrung vornehmlich die älteren Patienten betroffen waren. Die Aussagekraft beider Untersuchungen ist allerdings angesichts der relativ kleinen Fallzahlen (26 bzw. 30 Patienten) in Frage zu stellen.

Tabelle 2.

Normabweichungen der Serumkonzentration von JgG, JgA und JgM bei splenektomierten Patienten

Referenz	Fall- zahl	Grund- erkrankung	Operations- alter	Intervall OP-Unter- suchung	JgG		JgA		JgM	
					normal	signifikant erhöht	normal	signifikant erhöht	normal	signifikant vermindert
237	80	verschiedene	Kinder	bis 10 J.	x		x			x
48	52	"	"	4 Mo-11 J.		x		x		x
297	27	"	"	7 Mo-14 J.	x		x			x
192	56	"	"	9 Mo-17 J.		x	x			x
152	26	"	"	2 Wo-12 J.		x		x		x
44	12	Milzruptur	Erwachsene	1-8 Mo	x			x		x
201	26	"	< 6 J.	1-20 J.	x		x			x
24	53	"	Erwachsene	1-14 J.		x		x		x
305	29	"	"	1-8 J.	x		x			x
182	14	"	Kinder, Erw.	2-10 J.	x		x			x
79	22	"	Erwachsene	-	x		x			x
285	42	Thalassämie	Kinder	3-15 J.	x			x		x
242	22	"	Kinder, Erw.	1-8 J.	x		x		x	

Tabelle 3.

Serumkonzentration von JgG, JgA und JgM nach Splenektomie im Vergleich zu den präoperativen Werten

Referenz	Fall- zahl	Grund- erkrankung	Operations- alter	Intervall OP-Unter- suchung	JgG		JgA		JgM	
					gleich	signifikant erhöht	gleich	signifikant erhöht	gleich	signifikant vermindert
191	31	verschiedene	Kinder, Erw.	60 Tage		x	x			x
5	14	"	Kinder	1 J.	x			x		x
261	14	M. Hodgkin	Erwachsene	1-44 Wo.	x		x			x
142	55	ITP	Kinder	10 Mo-2 J.		x		x		x
56	19	Thalassämie	Erwachsene	bis 4 J.		x		x		x

Hypothesen zur Pathogenese

Die Entstehungsweise der geschilderten Beobachtungen ist noch nicht sicher geklärt. Da die Milz als wesentlicher Bildungsort der Makroglobuline angesehen wird, ist es naheliegend, als Ursache der IgM-Ver minderung den Verlust von antikörperbildenden Zellen nach einer Splenektomie anzunehmen. Diese Theorie wird heute allgemein anerkannt (44, 24, 182).

Zur Erklärung der IgG- und IgA-Erhöhung wurden verschiedene Hypothesen entwickelt. Im Tierexperiment konnte gezeigt werden, daß die Synthese von IgM- und IgG-Antikörpern im Sinne einer negativen Rückkopplung voneinander abhängig ist (225). Wenn dieser Mechanismus auch beim Menschen eine Rolle spielt, könnte der IgG-Anstieg als Reaktion auf den IgM-Abfall betrachtet werden.

Diskutiert wird auch ein hemmender Effekt der Milz auf die Synthese von IgA und IgG, der nach Splenektomie wegfallen soll, wodurch eine erhöhte Antikörperproduktion ermöglicht wird (44, 24).

Eine dritte Hypothese deutet den Anstieg der IgG- und IgA-Konzentration als Folge eines Kompensationsmechanismus. Da nach einer Entfernung der Milz die IgM-Produktion vermindert ist, der Organismus aber unter der fortwährenden Einwirkung von Mikroorganismen ständig Antikörper bilden muß, soll es kompensatorisch zu einer Erhöhung von IgG und IgA kommen. Die qualitativ geringeren Antikörpereigenschaften des IgG werden nach Lennert (151) quantitativ durch einen stärkeren Konzentrationsanstieg des Immunglobulins ausgeglichen.

Klinische Relevanz der Veränderungen

Es stellt sich die Frage, ob die beobachteten relativen Verschiebungen zwischen den Immunglobulinklassen praktische Auswirkungen auf das Abwehrsystem und die Widerstandskraft des asplenischen Organismus haben. Während die Erhöhung von IgG und IgA

vermutlich klinisch ohne Bedeutung ist, ist der IgM-Mangel wahrscheinlich mit negativen Folgeerscheinungen verbunden, die auf den besonderen Eigenschaften des IgM beruhen sollen.

Makroglobuline sind sehr wirksame Opsonine (besonders gegenüber Bakterien mit Polysaccharidkapseln). Die daraus resultierenden Probleme werden im nächsten Kapitel besprochen. Es wurde festgestellt, daß Gamma-M-Globuline wesentlich stärkere bakterizide Eigenschaften haben als andere Immunglobulinklassen; so zeigen gereinigte IgM-Antikörper gegenüber *S. Typhimurium* eine 250 mal stärkere bakterizide Aktivität als IgG-Antikörper (285).

Man hat daraus den Schluß gezogen, daß ein IgM-Mangel zu einer Schwächung der Abwehrkraft führen müsse. Eine stark erhöhte Infektionsbereitschaft splenektomierter Patienten wurde tatsächlich häufig berichtet und gilt heute als unbestritten (siehe Kapitel 4.8.5.). Allerdings konnte von Noack (192) keinerlei Zusammenhang zwischen der postoperativen Infektionsanfälligkeit und der Serumkonzentration der verschiedenen Immunglobuline festgestellt werden. Allein aufgrund dieser Studie kann jedoch nicht geschlossen werden, daß ein splenektomiebedingter IgM-Mangel keinen Einfluß auf die immunologische Resistenz hat.

IgD und IgE

In einer großen Untersuchungsreihe von Winkelmeier (297) war bei splenektomierten Patienten der IgD-Spiegel gegenüber dem durchschnittlichen Normalwert von 51 IU/dl auf 70 IU/dl erhöht. In der gleichen Studie wurde eine Verminderung der IgE-Konzentration von 206 U/ml auf 132 U/ml beobachtet, wobei dieser Unterschied aber aufgrund der starken Streuung der Werte statistisch nicht signifikant war.

Andersen (5) konnte in den ersten zwei Monaten nach einer Milzentfernung keinerlei Veränderung des IgE-Spiegels feststellen, obwohl die Zahl der Eosinophilen in der selben Zeit signifikant

anstieg und sich mehr als verdoppelte.

4.7.2.4. Opsonisation

Anhand verschiedenster in-vitro-Ansätze wurde der Einfluß des Milzverlustes auf die Opsonierungskapazität gegenüber partikulären Antigenen untersucht. Dabei zeigte sich, daß der klassische Weg der Komplementaktivierung in keinerlei Weise beeinträchtigt wurde (60, 99), während die Aktivität der alternativ verlaufenden C_3 -Aktivierung in allen Untersuchungsreihen bei einem Teil der asplenischen Patienten (60, 99) oder bei den milzexstirpierten Studiengruppen als Ganzes (31, 208, 72, 135) mehr oder weniger stark vermindert war. Das Ausmaß der Störung erwies sich als unabhängig von Grunderkrankung und Operationsalter (60).

Eine gute Funktionsfähigkeit des alternativen Wegs der Komplementaktivierung (ACP) ist vor allem im nicht immunen Organismus eine wesentliche Voraussetzung für die Opsonierung von bestimmten Bakterien, vor allem von Pneumokokken, wobei die Effektivität des ACP zwischen den einzelnen Serotypen erheblich variiert. Eine Störung des ACP, wie sie nach Splenektomie auftreten kann, sollte deshalb theoretisch mit einer Verminderung der opsonierenden Aktivität gegenüber Pneumokokken verbunden sein.

Bei milzexstirpierten Tieren wurde tatsächlich in vitro eine signifikante Verminderung der Pneumokokkenphagocytose durch autologe Leukocyten festgestellt, die auf eine gestörte Opsonierung der Bakterien hindeutete und durch eine intravenöse Immunisierung korrigiert werden konnte (195, 161, 20).

Analoge Studien an splenektomierten Kindern deckten jedoch - je nach verwendeter Untersuchungsmethode - nur eine geringe Beeinträchtigung (99) oder sogar keinerlei Störung (201, 298) der in vitro feststellbaren Opsonisierungsaktivität gegenüber Pneumokokken auf. Eine signifikante Aktivitätsminderung konnte nur bei Neugeborenen festgestellt werden, denen die Milz wegen einer geburts-traumatischen Ruptur entfernt werden mußte (176). Ob die

Unterschiedlichkeit der Untersuchungsergebnisse mit dem gewählten Assay, dem verwendeten Pneumokokkenserotyp oder dem verschiedenen Patientenalter zusammenhängt, ist aufgrund des geringen Informationsmaterials nicht beurteilbar.

Interessant ist Giebinks (99) Beobachtung, daß splenektomierte Kinder auf eine Pneumokokkenpolysaccharidimpfung mit einem geringeren Aktivitätsanstieg der Opsonine reagierten als gleichaltrige milzgesunde Kinder, während der Anstieg der typenspezifischen Antikörper bei beiden Gruppen gleich ausfiel. Diese Diskordanz zwischen Antikörper- und Opsoninantwort, die bei 42 % der asplenischen Impflinge zu beobachten war, läßt nach Meinung des Autors auf einen ganz spezifischen splenektomiebedingten Defekt der Opsonisationsaktivität gegenüber bestimmten Serotypen von Pneumokokken schließen.

Die Frage, ob dieser Defekt für die besondere Anfälligkeit milzloser Patienten gegenüber Pneumokokkeninfektionen mit- oder sogar hauptverantwortlich sein könnte, wurde häufig diskutiert, kann aber bei dem derzeitigen Wissenstand noch nicht mit Sicherheit beantwortet werden.

Tierversuche weisen darauf hin, daß die beim splenektomierten Kaninchen nach intravenöser Pneumokokkeninjektion beobachtbare Verminderung der Bakterienclearance nicht durch eine ebenfalls feststellbare Reduzierung der Opsonisationskapazität, sondern durch den Verlust des Milz-RES als mechanischen Bakterienfilter verursacht wird (195).

Um die Gründe für die unterschiedliche Beeinflussung der beiden Wege der Komplementaktivierung durch einen Milzverlust aufzudecken, wurden die einzelnen bekannten Komponenten der Systeme untersucht.

Der Komplementfaktor C_4 , der nur Bestandteil des klassischen Opsonierungswegs ist, und C_3 , das zu beiden Systemen gehört, wurden nach Splenektomie in normaler (297, 60, 298, 72) oder sogar leicht erhöhter Konzentration (290, 99) gefunden.

Auch die C_{1q} -bindende Aktivität und die Gesamtkomplementaktivität (Mikrotiterverfahren mit Hilfe sensibilisierter Schafserythrocyten) scheinen im Normbereich zu liegen (99, 72, 297).

Faktor B, Komponente des ACP, ist nach Berichten der meisten Autoren (60, 72, 298, 99) in normaler Menge vorhanden; dagegen soll Faktor D, der dem gleichen System angehört, nach Untersuchungen von Borzini (31) bei rund 50 % der asplenischen Patienten vermindert sein.

Properdin, das ebenfalls an der alternativen C_3 -Aktivierung beteiligt ist, wurde in früheren Arbeiten als stark vermindert beschrieben (42, 295); fast sämtliche Einzelwerte splenektomierter Patienten lagen in diesen Studien unter dem Durchschnittstiter gesunder Menschen. Bei einigen Patienten wurde fünf Tage nach Milzentfernung fast kein Properdin mehr festgestellt, während vor der Operation normale Werte nachweisbar waren.

Diese Untersuchungsergebnisse konnten jedoch im neueren Schrifttum nicht bestätigt werden: Giebink fand bei der immunchemischen Messung des Properdinspiegels von 32 splenektomierten Kindern in allen Fällen normale Werte (99).

Die dritte wichtige Form der Opsonisation, die über das phagocytosefördernde Tetrapeptid Tuftsin verläuft, scheint nach Milzverlust weitaus stärker beeinträchtigt zu sein als die Komplement-vermittelten Opsonierungsmechanismen.

Aktivität und Konzentration von Tuftsin sind im Serum splenektomierter Patienten mit hämatologischen Grunderkrankungen signifikant niedriger als im Serum milzgesunder Kontrollpersonen (258, 55). Bei posttraumatisch Splenektomierten werden dagegen annähernd normale Werte gefunden (siehe Kapitel 7.2.).

In einer prospektiven Studie mit Patienten, denen aus internistischer Indikation die Milz entfernt werden mußte, konnte in den ersten postoperativen Tagen ein signifikanter Abfall des Tuftsin-spiegels nachgewiesen werden (258).

Die Verminderung der Tuftsaktivität wurde häufig zur Erklärung der erhöhten Infektionsanfälligkeit funktionell und anatomisch asplenischer Patienten mitherangezogen. Ein Zusammenhang erscheint jedoch nach Chilcote (46) zweifelhaft, da ein congenitaler Tuftsdefizit vornehmlich zu Haut- und Atemwegsinfektionen durch Staphylokokken prädisponiert, dieser Erreger aber bei den typischen Postsplenektomie-Infektionen nur selten isoliert wird.

Zusammenfassung:

Ein Verlust der Milz hat folgende Auswirkungen auf die Funktionen des humoralen Abwehrsystems:

- Erniedrigter Titer von E.coli-Antikörpern bei Kleinkindern
- Quantitative Beeinträchtigung der Antikörperreaktion bei intravenöser Primärimmunisierung
- Qualitative Änderung der anamnesticen Zweitantwort bei intravenöser Boosterinjektion (fehlende IgG-Synthese)
- Fakultativer Konzentrationsanstieg von IgG und IgA
- Obligatorischer Konzentrationsabfall von IgM
- Beeinträchtigung des alternativen Wegs der Komplementaktivierung
- Verminderung der Tuftsaktivität

4.8. Einfluß des Milzverlusts auf verschiedene Erkrankungen

Eine Splenektomie soll die Manifestation zahlreicher Krankheiten begünstigen und deren Häufigkeit bei asplenischen Patienten im Vergleich zur Normalbevölkerung deutlich erhöhen. Die größte Bedeutung haben hierbei infektiöse Erkrankungen bakterieller Genese.

Bereits im Jahre 1919 wurde von Morris und Bullok (187) die erhöhte Infektionsanfälligkeit splenektomierter Patienten beobachtet und mit treffenden Worten beschrieben, die auch nach neuesten Erkenntnissen noch gültig sind: "Es ist eine überholte Ansicht, daß eine Milzentfernung nicht zum Tode führt. Tatsächlich kann man den Milzverlust jahrelang ohne negative gesundheitliche Folgen überleben; aber das Problem, ob splenektomierte Personen schwere Krankheiten überstehen können oder nicht, ist noch nicht geklärt."

4.8.1. Koronare Herzkrankheit

Robinette und Fraumeni (216) verfolgten das Schicksal von 740 US-Veteranen aus dem 2. Weltkrieg, denen die Milz wegen einer Ruptur entfernt worden war. Sie stellten fest, daß die Inzidenz von Herzinfarkten im Vergleich zu einer Gruppe nicht splenektomierter Veteranen signifikant erhöht war. 41 splenektomierte Veteranen starben an den Folgen einer ischämischen Herzkrankheit, obwohl nach der Sterbetafel der USA für weißhäutige Männer nur 30,26 Todesfälle zu erwarten gewesen wären.

Die Ursache für das gesteigerte Infarktrisiko liegt nach Meinung der Untersucher in einer Erhöhung der Thrombocytenzahl und der Plättchenaggregationsneigung, die die Bildung atheromatöser Plaques begünstigen soll.

Es wird außerdem vermutet, daß die nach Splenektomie feststellbare Steigerung der Blutviskosität die Entwicklung okklusiver Gefäßerkrankungen fördern könnte (215). Allerdings war die Häufigkeit von Hochdruck- und zerebrovaskulären Erkrankungen, die demnach nach Splenektomie ebenfalls erhöht sein sollte, in der Studie von Robinette und Fraumeni völlig normal. Auch thromboembolische Komplikationen wurden nicht gehäuft beobachtet.

Diese Widersprüche veranlaßten Pringle (210) zu der Vermutung, daß in einigen Fällen die beschriebenen fatalen Herzinfarkte mit fulminant verlaufenden Sepsen verwechselt wurden, die nach Splenektomie vorkommen können und oftmals mit starken Brustschmerzen einhergehen.

In diesem Zusammenhang ist vielleicht noch von Interesse, daß in einer klinischen Studie von Spirer (257) bei 25 % der untersuchten milzexstirpierten Erwachsenen Autoantikörper gegen Herzmuskelgewebe gefunden wurden, deren Häufigkeit in der normalen Bevölkerung nur etwa 1 % beträgt und auch nach einem Herzinfarkt normalerweise 3 % nicht übersteigt.

4.8.2. Malignome

Es gibt zahlreiche tierexperimentelle und klinische Untersuchungen über den Einfluß des Milzverlustes auf Häufigkeit und Verlauf von Tumorleiden. Die Ergebnisse sind aber so widersprüchlich, daß keine Gesetzmäßigkeiten abgeleitet werden können.

4.8.3. Protozoeninfektionen

Als einziges lymphatisches Organ, das direkt in die Blutbahn eingeschaltet ist, spielt die Milz eine besondere Rolle bei der Bekämpfung von Protozoen, die über Insektenstiche in den Blutkreislauf gelangen (304, 38). Aufgrund ihrer speziellen Fähigkeit, Einschlußkörper aus Erythrocyten zu entfernen, soll die Milz auch in der Lage sein, die intrazelluläre Vermehrung von

erythrocytären Parasiten (z. B. Malariaerregern, Babesien) in Schranken zu halten (64).

Bei splenektomierten Tieren konnte eine erhöhte Anfälligkeit gegenüber verschiedenen iatrogenen Protozoeninfektionen (Trypanosomiasis, Babesiosis) nachgewiesen werden (304). Versuche mit Affen haben gezeigt, daß Tiere mit einer erworbenen Immunität gegenüber bestimmten Malariaerregern mit dem gleichen Erregerstamm infiziert werden können, wenn vor der Reinfektion die Milz entfernt wird.

Splenektomierte Schimpansen können schwere Infektionen mit *P. vivax* und *P. malariae* durchmachen, gegen die milzgesunde Tiere von Natur aus resistent sind (240).

Ähnliche Beobachtungen wurden am Menschen gemacht: Eine bei Tieren häufige Parasitose, die Piroplasmose, wurde bisher ausschließlich bei milzexstirpierten Menschen festgestellt (90). Malariainfektionen, besonders solche mit *P. falciparum*, sollen nach Splenektomie auffallend schwere Verlaufsformen zeigen und ohne medikamentöse Therapie in einem ungewöhnlich hohen Prozentsatz tödlich enden (232, 249). Es wird deshalb Splenektomierten dringend abgeraten, malariaverseuchte Gebiete zu bereisen.

4.8.4. Virale Infektionen

Experimentelle Studien an Mäusen haben gezeigt, daß die Letalität einer infektiösen Hepatitis auf das zweieinhalbfache ansteigt, wenn vor der Virusinokulation eine Milzexstirpation durchgeführt wird (268).

Auch beim Menschen wurden nach Splenektomie besonders schwere Verlaufsformen von Virushepatitiden beobachtet (23, 15). Nach Untersuchungen von Stone (268) soll die Erkrankung bei milzlosen Patienten in 80 % der Fälle letal ausgehen, während für milzgesunde Hepatitis-Kranke in der gleichen Studie nur eine Letalitätsrate von etwa 7 % errechnet wurde.

Bei Lymphogranulomatose-Kranken scheint eine diagnostische Milzentfernung zu einem schwereren Verlauf von Varizellen und einer erhöhten Inzidenz von Herpes Zoster zu prädisponieren (59). Zwei große Zentren berichteten unabhängig voneinander, daß Lymphom-Patienten, die eine "staging splenectomy" mitgemacht hatten, doppelt so häufig an Gürtelrose erkrankten wie gleichtherapierte Patienten mit intakter Milz (102, 183).

Eine Splenektomie bei Patienten ohne maligner Grunderkrankung scheint zwar nicht die Häufigkeit des Herpes Zoster zu beeinflussen (59), aber die Ausbreitung der Krankheit (vor allem kutane Disseminierung) zu begünstigen (168).

Im Tierversuch wurde beobachtet, daß coincidentale Viruserkrankungen nach Splenektomie zu fatalen Sepsen prädisponieren: Dearth stellte fest, daß asplenische Mäuse mit einer iatrogenen Herpesvirus-Infektion nach intravenöser Pneumokokkeninokulation sehr viel schwerere Krankheitsverläufe entwickelten als Tiere mit intakter Milz oder als asplenische, nicht virusinfizierte Tiere (69).

4.8.5. Bakterielle Infektionen

Im Jahre 1952 beobachteten King und Schumacher ein gehäuftes Auftreten von schweren, lebensbedrohlichen Allgemeininfektionen bei Patienten, die in der Kindheit splenektomiert worden waren (39). Seither sind in der Literatur zahlreiche ähnliche Berichte erschienen, die auf eine erhöhte Infektionsgefährdung nach operativer Milzentfernung oder bei congenitaler Hypo- und Asplenie hinweisen (Zusammenstellung bei 144).

4.8.5.1. Charakteristika und Häufigkeitsverteilung der bakteriellen Infektionen

4,25 bis 5,1 % aller splenektomierten Kinder erkrankten nach grossen Sammelstatistiken (mit 1360 bzw. 2595 Fällen) an schweren bakteriellen Infektionen (250, 263).

Köglmeier (144) stellte im Jahr 1981 4185 Splenektomien mit verschiedenen Operationsindikationen zusammen und fand bei 2,2 % der Patienten schwere Pneumokokkeninfektionen, von denen 40 % letal waren. Eine Sepsis wurde in 1,3 % der Fälle mit einer Letalität von 56 %, eine Meningitis in 0,41 % der Fälle mit einer Letalität von 19 % beobachtet.

Bei Kindern liegt die Gefahr schwerer Pneumokokkeninfektionen nach Splenektomie höher als im Gesamtdurchschnitt der Patienten: Köglmeier errechnete anhand einer Zusammenstellung von 1 255 pädiatrischen Fällen aus der Literatur eine Erkrankungshäufigkeit von 3,4 %. Eine Sepsis lag bei 2,5 % der Kinder vor, wobei 58 % der Patienten an den Folgen verstarben; 0,71 % der Patienten erkrankten an einer Meningitis bei einer Letalität von 22 %.

Die Mortalitätsrate durch Infektionen ist bei Splenektomierten je nach Grunderkrankung 50 bis 200 mal größer als in der Normalbevölkerung. Sie wird in einer großen Sammelstatistik mit 3 347 Fällen (vor allem Kinder) mit immerhin 3 % angegeben (144).

Für die fulminant verlaufenden Infektionen wurde im amerikanischen Schrifttum der Begriff der "overwhelming post-splenectomy infection" (OPSI) eingeführt. Die OPSI ist klinisch durch einen plötzlichen Beginn und einen foudroyanten Verlauf charakterisiert. Gelegentlich ist sie verbunden mit beidseitiger Nebennierenrindenblutung und Waterhouse-Fridrichsen-Syndrom.

Die frühen Symptome sind unspezifisch und werden häufig fehlgedeutet: Erste Anzeichen sind Kopfschmerzen, Schnupfen, Übelkeit und Erbrechen bei raschem Fieberanstieg auf hohe Werte. Innerhalb weniger Stunden bildet sich eine schwere Schocksymptomatik mit früher Kreislaufinsuffizienz aus.

Auch bei prompter Diagnose und sachgemäßer Behandlung beträgt die Letalität 40 bis 60 % (144).

Als Todesursache wird meistens ein irreversibler septischer Schock oder eine unbeherrschbare disseminierte intravasale Gerinnung festgestellt.

Als typischen Laborbefund findet man oft eine starke Leukocytose mit ausgeprägter Linksverschiebung; häufig tritt eine Verbrauchskoagulopathie mit Thrombopenie und Absinken der Gerinnungsfaktoren auf. Im Blut lassen sich bei Sepsis ungewöhnlich viele Keime (bis zu 10^6 /ml) nachweisen (264).

Meistens manifestieren sich die Infektionen als Sepsis oder Meningitis, während isolierte Pneumonien nur selten beobachtet werden. Diese Tatsache ist besonders auffällig bei den Pneumokokkeninfektionen, die in der Gesamtbevölkerung primär meist als Pneumonie oder Infektion der oberen Luftwege auftreten, bei Splenektomierten dagegen in den meisten Fällen als Sepsis.

In den ersten postoperativen Wochen scheint im Gegensatz zur folgenden Zeit die Lunge gegenüber anderen Infektionslokalisationen zu überwiegen (siehe Kapitel 4.2.).

Als häufigste Erreger werden Pneumokokken isoliert. Ihr Anteil beträgt insgesamt etwa 56 %, bei Kindern sogar bis 70 %. Die übrigen 30 % verteilen sich auf H. influenzae (19 - 26 %), Staphylokokken (16 %), Meningokokken und andere Bakterien. Pseudomonas sp. und E.coli werden bei Kindern nur selten, bei Erwachsenen etwas häufiger beobachtet. Meningokokken und Streptokokken spielen dagegen nur bei Kindern mit einem relativen Anteil von 16 bzw. 10 % eine größere Rolle.

Infektionen mit Pneumokokken verlaufen zu etwa 50 %, Infektionen mit anderen Erregern zu etwa 40 % tödlich (144, 5, 21).

Von großer Bedeutung für das Infektionsrisiko ist die Grundkrankheit, die die Indikation zur Splenektomie darstellt. Patienten mit schweren Grundleiden, die per se zu einer Schwächung des Immunsystems führen können, sind nach Milzverlust offenbar stärker gefährdet als Patienten, denen das Organ wegen einer traumatischen Ruptur oder einer leichteren hämatologischen Erkrankung (Sphärocytose, M. Werlhof) entfernt wurde. Die Letalität der OPSI scheint dagegen von der Grundkrankheit unabhängig zu sein (144).

In Tabelle 4 ist die Infektionsmorbidity und -mortality in Beziehung zur Operationsindikation dargestellt (nach einer Sammelstatistik von 144).

Tabelle 4.

**Häufigkeit schwerer Postsplenektomie-Infektionen
bei verschiedenen Grundkrankheiten**

Grundkrankheit	Fallzahl	Morbidity	Mortality	Pneumokokkenanteil
Sphärocytose	289	3,5 %	1,1 %	80 %
Thalassämie	54	22 %	13,5 %	
erworbene hämolytische Anämie	25	12 %		
M.Werlhof	338	4,7 %		70 %
M.Hodgkin	616	5,4 %		60 %
Nierentransplantation	676	4,7 %		78 %
Portale Hypertension	56	10,7 %	11 %	
Traumatische Ruptur				
a) alle Altersgruppen	912	0,66 %		
b) Kinder	515	0,97 %	0,5 %	

Auch das Operationsalter übt einen entscheidenden Einfluß auf die Infektionsanfälligkeit aus. Kinder, die vor dem fünften Lebensjahr splenektomiert werden, tragen ein etwa siebenfach höheres Risiko als ältere Kinder, an einer Sepsis oder Meningitis zu erkranken (144).

Speziell bei Patienten mit hereditärer Sphärocytose stellte Erickson (85) in einer Zusammenfassung von 457 Fällen fest, daß eine Milzexstirpation im ersten Lebensjahr mit einer Infektionshäufigkeit von 17, 6 % verbunden war, während das Risiko nach einer später erfolgenden Splenektomie nur 2,6 % betrug.

Ähnliches scheint auch für die Infektionsmortalität zu gelten: Eraklis (83) berichtete, daß nach einer Milzentfernung bis zum vierten Lebensjahr 8,1 % seiner pädiatrischen Patienten an schweren Infektionen verstarben; wurde die Milz erst nach dem vierten Lebensjahr exstirpiert, lag die Mortalität bei 3,3 %.

Die Letalität der Infektionen scheint dagegen bei älteren Kindern eher größer zu sein: Sie betrug in der Studie von Erickson nach einer Splenektomie vor dem ersten Geburtstag 35 %, nach späterem Milzverlust dagegen 78 %.

Bei Lymphogranulomatose-Kranken scheint das Operationsalter von geringerer Bedeutung zu sein; hier spielen andere Faktoren (Radio- und Chemotherapie) eine entscheidende Rolle. Doch wurden auch hier bei Kindern, denen vor dem zehnten Geburtstag die Milz entfernt wurde, signifikant häufiger schwere Infektionen (Sepsis, Meningitis) beobachtet als bei älteren Patienten (144).

Das Infektionsrisiko nach Splenektomie hält wahrscheinlich lebenslang an. Die größte Gefahr scheint aber in den ersten zwei postoperativen Jahren zu bestehen, wo 75 bis 90 % der Erkrankungsfälle auftreten (264). In einer großen Sammelstatistik (144) wurde errechnet, daß sich insgesamt 93 % (bei Kindern 88 %) der Pneumokokkeninfektionen innerhalb von drei Jahren nach der Milzexstirpation ereignen.

Eine Ausnahme bilden die Patienten, denen die Milz wegen einer Ruptur entfernt wurde: Hier treten nur 40 bis 44 % aller Post-

splenektomie-Infektionen in den ersten drei postoperativen Jahren auf, 29 % nach mehr als 10 Jahren. Der durchschnittliche Zeitabstand zwischen Splenektomie und Erkrankung beträgt etwa 5,6 Jahre (144). Das längste beobachtete Intervall lag bei 25 Jahren (111).

Ob das Geschlecht der Patienten einen Einfluß auf das Infektionsrisiko hat, kann aufgrund des geringen Datenmaterials in der Literatur nicht beantwortet werden. Speziell nach Splenektomie wegen M. Werlhof konnte eine signifikant höhere Morbidität beim männlichen Geschlecht festgestellt werden (287).

Zusammenfassung:

Das Risiko, nach Splenektomie an schweren bakteriellen Infektionen zu erkranken, wird durch folgende Faktoren erhöht:

- Schwere Grunderkrankungen mit Beeinträchtigung der immunologischen Funktionen (z.B. M. Hodgkin, Wiskott-Aldrich-Syndrom)
- Geringes Alter zum Zeitpunkt der Operation (besondere Gefährdung in den ersten Lebensjahren)
- Kurz zurückliegendes Operationsdatum (hohes Risiko in den ersten zwei bis drei postoperativen Jahren)
- Eventuell männliches Geschlecht

4.8.5.2. Pathophysiologie der Postsplenektomie-Infektionen

Die große Häufigkeit und der typische Verlauf von schweren Infektionen bei asplenischen Patienten sind wahrscheinlich auf das Zusammenwirken verschiedener splenektomiebedingter Defekte im Abwehrsystem, die in Kapitel 4.7. beschrieben wurden, zurückzuführen. Folgende pathogenetische Mechanismen werden diskutiert:

1. Mangelhafte Bakterien clearance durch Wegfall des phagocytierenden Milz-RES; dieser Effekt wird potenziert durch einen
2. Mangel an Opsoninen (mit der Konsequenz einer abnormen Aktivierung des alternativen Wegs der Komplementaktivierung)
3. Beeinträchtigung der primären humoralen Immunantwort auf eine Infektion mit partikulären Antigenen, die mit dem Blutstrom zugeführt werden, wobei vor allem die Produktion von fröherscheidenden Antikörpern vom IgM-Typ gestört ist
4. Verminderte Aktivität und Konzentration des phagocytosefördernden Stoffs Tuftsin
5. Störung der Zusammenarbeit zwischen B- und T-Zellen (evtl. aufgrund eines Aktivitätsmangels von Helferzellen)
6. Herabgesetzte Transformationsbereitschaft der Lymphocyten nach mikrobieller Stimulation
7. Aktivitätsanstieg der inhibitorisch aktiven Monocyten

Der größte Einfluß auf die Abwehrfunktionen des milzlosen Organismus wird heute den Faktoren 1 bis 3 zugesprochen; die Relevanz der anderen Faktoren ist umstritten und noch zu wenig erforscht, um endgültige Aussagen treffen zu können.

Man glaubt heute, daß pathogenetisch vor allem eine mangelhafte Synthese von IgM-Antikörpern in der Frühphase einer Infektion von Bedeutung ist. Da infolge der verminderten Opsonisationsaktivität eine effektive Clearance der Erreger durch das restliche RES (vor allem der Leber) nicht gewährleistet ist, können sich eingedrungene Keime ungehindert vermehren und zu einer unbeherrschbaren Sepsis führen.

Dieser Mechanismus kann besonders dann einsetzen, wenn der Organismus noch keine präformierten Antikörper besitzt, was die besondere Infektionsanfälligkeit jüngerer splenektomierter Patienten erklärt.

Bis zum dritten Lebensjahr besitzt ein beträchtlicher Teil der Kinder (geschätzt werden 15 bis 20 %) noch keine meßbare Opsonisationsaktivität gegenüber zahlreichen Bakterien, einschließlich Pneumokokken, H. influenzae und verschiedenen enteralen Keimen (81).

Mit wachsendem Alter werden dann zunehmend spezifische Antikörper gegen verbreitete mikrobielle Antigene erworben.

Speziell für Pneumokokken wurde gezeigt, daß eine spezifische Antikörperaktivität des Serums nur bei 15 % der 2 bis 15 Monate alten Kinder, aber bereits bei 80 % der Zwei- bis Elfjährigen nachweisbar ist (202).

Es ist daher verständlich, daß jüngere asplenische Kinder, die weder präformierte Antikörper besitzen noch mit einer adäquaten Antikörperproduktion als Primärantwort auf antigene Reize reagieren können, gegenüber verschiedenen Erregern anfälliger sind als Patienten, die im späteren Alter splenektomiert werden.

Für das bevorzugte Auftreten von Pneumokokken bei typischen Post-splenektomie-Infektionen werden verschiedene Gründe verantwortlich gemacht:

1. Pneumokokken haben eine extrem kurze Verdopplungszeit von nur 20 bis 30 Minuten; sie können sich daher in der Frühphase einer Infektion rasch vermehren, ohne daß der asplenische Organismus mit einer adäquaten frühen Immunantwort reagieren kann (241)
2. Der Erwerb von typenspezifischen Pneumokokkenantikörpern scheint ein relativ spätes Ereignis zu sein, das nicht vor dem dritten oder vierten Lebensjahr eintritt (202)
3. Die Fc-Rezeptoren der Oberflächenimmunglobuline von Milzmakrophagen haben eine weitaus größere Affinität zu Pneumokokkenantikörpern als die der Lebermakrophagen (202).
4. Die Opsonierung kapselbildender Bakterien verläuft großteils über den alternativen Weg der Komplementaktivierung; gerade dieses System scheint aber nach Splenektomie in seiner Aktivität gehemmt zu sein.

4.8.5.3. Infektionsprophylaxe

Die typischen Postsplenektomie-Infektionen verlaufen oft so fulminant, daß jeder Therapieversuch zu spät kommt. Um so wichtiger ist die Anwendung prophylaktischer Maßnahmen, die bereits das Auftreten von Infektionen verhindern können.

Chemotherapie

Von zahlreichen Autoren wird eine Antibiotikaprophylaxe empfohlen, die für die Dauer von drei Jahren, bei Kindern unter sieben Jahren bis zum zehnten Lebensjahr gegeben werden soll (264). Nach posttraumatischer Splenektomie ist wegen der jahrelangen Infektionsgefährdung eine längere Behandlung erforderlich.

Eine längerfristige Prophylaxe scheint auch bei Patienten empfehlenswert, die auf Grund eines schweren Grundleidens ein erhöhtes Infektionsrisiko tragen (z.B. bei splenektomierten und cytostatisch behandelten Lymphogranulomatose-Kranken, bei Kindern mit Thalassämie und Sichelzellenanämie).

Durch eine tägliche perorale Gabe oder eine monatliche Depotinjektion von Penizillin kann ein wirksamer Schutz gegen Pneumokokken, Meningokokken und Streptokokken erreicht werden. Bei Verwendung von Ampizillin werden zusätzlich gramnegative Erreger (*E.coli*, *H. influenzae*) erfaßt (196, 283).

Tierexperimentell ist die Wirksamkeit der Antibiotikaprophylaxe gesichert: Dickerman (76) setzte Mäuse einem Pneumokokkenaerosol aus und stellte fest, daß die Mortalität bei splenektomierten wie scheinoperierten Tieren, die mit Penizillin vorbehandelt waren, signifikant geringer war als bei unbehandelten Mäusen.

Nach Angaben von Lankowsky (148) soll auch beim Menschen eine prophylaktische Penizillingabe nach Splenektomie die Inzidenz von schweren Infektionen verringern. Abgesehen von dieser Einzelstudie, die sich nur mit Lymphom-Patienten befaßte, wurde jedoch noch kein statistisch gesicherter Beweis für die Wirksamkeit der

Antibiotikaprophylaxe erbracht (16).

In zunehmendem Maß werden Erreger isoliert, die eine absolute oder relative Resistenz gegenüber Penizillin und/oder anderen Antibiotika (Ampizillin, Chloramphenicol, Tetracycline u.a.) entwickelt haben (Zusammenstellung bei 144).

Es gibt bereits Berichte über Patienten, die trotz Penizillinprophylaxe an schweren Infektionen erkrankten, die von resistenten Pneumokokkenstämmen verursacht wurden (48). Es wird geschätzt, daß etwa ein Drittel der an Postsplenektomie-Infektionen beteiligten Erreger penizillinresistenz ist (10).

Als längerfristige Folge einer antibiotischen Dauerbehandlung wird die Selektion resistenter Keime aus der physiologischen Flora und eine Begünstigung der Resistenzentwicklung befürchtet (264, 75). In vitro wurde bereits eine resistenzfördernde Wirkung subinhibitorischer Serumpenizillinkonzentrationen nachgewiesen (43).

Als weiterer Einwand wird geäußert, daß durch eine Antibiotikaprophylaxe möglicherweise die Bildung natürlicher Antikörper unterdrückt werde, da eine physiologische Auseinandersetzung mit Antigenen der Umgebung nicht mehr stattfinden könne (197).

Schröter (234) vermutet außerdem, daß eine Dauerbehandlung mit Antibiotika die Komplementaktivierung und die Produktion von Opsoninen beeinträchtigen könne.

Die Effektivität einer Antibiotikaprophylaxe ist von ihrer konsequenten Durchführung abhängig. Die Compliance-Rate erwachsener Patienten soll bei längerfristiger Penizillinbehandlung nur etwa 40 % betragen (170). Bei Kindern dürfte sie noch geringer sein.

Pneumokokkenimpfung

Eine zweite erfolversprechende Möglichkeit, schweren Infektionen vorzubeugen, ist in der neuen Pneumokokken-Polysaccharid-Impfung gegeben.

Nach ersten Impfversuchen in den 40er Jahren ist seit 1977 in den USA eine polyvalente Vakzine zugelassen, die subkutan injiziert wird. Sie enthält Kapselpolysaccharidantigene von 14 der 83 bisher bekannten Serotypen; nach den bisherigen Untersuchungen kann angenommen werden, daß die 14 enthaltenen Typen etwa 75 bis 80 % aller schweren Pneumokokkenenerkrankungen hervorruufen (196, 264, 75). Bei Kindern soll der Prozentsatz mit 85 bis 97 % noch höher liegen (144).

Da die Schutzwirkung gegen die in der Vakzine enthaltenen Serotypen etwa 90 % beträgt, können rein rechnerisch bei Kindern etwa 80 % aller Pneumokokkeninfektionen nach Splenektomie durch eine Impfung verhindert werden (144, 178).

In Deutschland ist zur Zeit (Dezember 1981) noch kein Handelspräparat verfügbar, ein 14-valenter und 17-valenter Impfstoff befinden sich in klinischer Prüfung (16).

Die Wirksamkeit der Pneumokokkenvakzine wurde zum ersten Mal eindrucksvoll demonstriert an einem gesunden Kollektiv von Goldminenarbeitern in Südafrika, wo Pneumokokkeninfektionen epidemisch auftreten: Bei 1.480 nicht geimpften Personen traten 83 Fälle von Pneumokokkeninfektionen auf, bei 493 vakziniierten Arbeitern dagegen nur 13 Erkrankungen (253).

Ermutigende Ergebnisse liegen inzwischen auch für Patienten mit funktioneller Asplenie vor: In einer nicht geimpften Gruppe von 106 Sichelzellträgern wurden in zwei Jahren acht Infektionen mit Pneumokokken beobachtet, in einer Gruppe von 77 Patienten mit der gleichen Erkrankung, die eine 8-valente Vakzine erhalten hatten, dagegen keine einzige (4).

Im allgemeinen reagieren asplenische Patienten auf eine subkutan verabreichte Pneumokokkenvakzine mit einem ausreichenden Antikörperanstieg (144, 273, 4, 99). Nach Untersuchungen von Hosea (129) muß bei Splenektomierten, die signifikant erniedrigte Prävakzinetiter haben, mit einer ungenügenden Immunantwort gerechnet werden.

In den meisten größeren Studien wurde festgestellt, daß sich bei entsprechenden Prävakzinetitern der Antikörperanstieg bei Splenektomierten und milzgesunden Impfungen nicht signifikant unterscheidet. Dies gilt allerdings nicht für Kinder unter zwei Jahren und für Patienten während bzw. drei bis vier Jahre nach immunsuppressiver Therapie, bei denen nach bisherigen Erfahrungen keine ausreichende Impfantwort zu erwarten ist (144, 16).

Da vor dem dritten Geburtstag in der Regel durch eine Pneumokokkenimpfung kein signifikanter, d.h. protektiver Antikörperanstieg für alle Serotypen erreicht wird, andererseits aber die Gefahr einer OPSI in diesem Lebensabschnitt besonders hoch ist, sollte eine geplante Milzexstirpation bis zum dritten Lebensjahr hinausgezögert werden. Ist dies nicht möglich, sollten Kleinkinder ab sechs Monate trotz der ungenügenden Impfantwort vakziniert werden, da ein partieller Impfschutz zu erwarten ist und bei einer Boosterimpfung im Alter von zwei Jahren hohe Antikörpertiter erreicht werden können (144, 16).

Patienten mit einer malignen Grunderkrankung sollen vier bis sechs Wochen vor Beginn einer Radio- oder Chemotherapie mit Pneumokokkenpolysaccharid geimpft werden, da nach Beginn einer immunsuppressiven Therapie eine suffiziente Antikörperbildung nicht mehr gewährleistet ist (144, 16).

Es wird empfohlen, bei allen geplanten Splenektomien bereits vier bis sechs Wochen vor dem Eingriff eine Impfung vorzunehmen, um die Patienten auch gegen die relativ häufigen Pneumo-

kokkeninfektionen der postoperativen Frühphase abzusichern; andernfalls sollte nach derzeitigem Kenntnisstand frühestens ein bis zwei Wochen nach dem operativen Eingriff geimpft werden (144).

Wie lange die protektive Wirkung der Impfung anhält, ist noch nicht sicher erwiesen. Verschiedene Untersuchungen haben ergeben, daß ein ausreichender Antikörpertiter für wenigstens fünf bis sechs Jahre nachweisbar ist und die Dauer des Infektionsschutzes wahrscheinlich mindestens drei Jahre beträgt. Eine Revakzination ist deshalb erst nach einem Intervall von drei Jahren empfehlenswert und sollte schon wegen der Gefahr schmerzhafter Lokalreaktionen nicht früher durchgeführt werden (196).

Eine Boosterung soll nur dann erfolgen, wenn ein Titerabfall unter 300 ng Antikörper-Stickstoff pro ml Serum nachgewiesen wurde (16). Die Notwendigkeit einer Wiederimpfung muß also im Einzelfall entschieden und gegen das Infektionsrisiko abgewogen werden.

Bei Patienten mit posttraumatischer Splenektomie sollte durch drei bis vier Revakzinationen ein Impfschutz von über zehn Jahren gewährleistet sein, da in dieser Patientengruppe nahezu ein Drittel der schweren Pneumokokkeninfektionen mehr als zehn Jahre nach der Milzentfernung auftritt (144).

Bei sachgemäßer Anwendung des Impfstoffes ist nur mit geringen Nebenwirkungen zu rechnen. Sie äußern sich vornehmlich in lokalen Schmerzen (45 %), Erythemen (35 %) und Fieber (15 %). Systematische bedrohliche Nebenwirkungen sind bei Kindern bisher nicht beschrieben (16).

Diese Impfreaktionen sind angesichts der großen Effektivität der Vakzination akzeptabel.

Die Impfung vermag bei Kindern vermutlich etwa 55 %, bei Erwachsenen rund 40 % aller Postsplenektomie-Infektionen zu verhindern (144). Gegenwärtig laufen Versuche, den Impfschutz durch die Anwendung einer 17-valenten Vakzine zu erweitern; die Erfahrungen sind noch zu gering, um den Erfolg beurteilen zu können.

Noch im Forschungsstadium befinden sich Versuche, die Immunogenizität der Pneumokokkenpolysaccharide durch elektrokinetische Separation (251) oder durch Kopplung an Tetanustoxid (7) zu steigern.

Da durch die Pneumokokkenimpfung nur ein Teil der für asplenische Patienten pathogenen Keime erfaßt wird, sollte die Infektionsprophylaxe in jedem Fall durch eine längerfristige Gabe von Antibiotika ergänzt werden. Auch bei Kombination beider prophylaktischer Maßnahmen ist allerdings kein vollständiger Schutz vor einer fatalen Sepsis gegeben, wie einige OPSI-Fälle bei geimpften und antibiotisch abgedeckten Patienten zeigten (75).

Zusammenfassung:

Das hohe Risiko splenektomierter Patienten (vor allem Kinder), an schweren bakteriellen Infektionen zu erkranken, erfordert eine konsequente Infektionsprophylaxe, die nach derzeitigem Wissensstand am wirkungsvollsten durch die Kombination einer dreijährigen postoperativen Antibiotikatherapie mit einer vier bis sechs Wochen vor dem Eingriff durchzuführenden Pneumokokkenimpfung erreichbar ist.

5. INDIKATIONEN ZUR SPLENEKTOMIE

In den USA werden jährlich rund 35 000 Splenektomien durchgeführt (75); in der BRD liegt die Anzahl der Milzexstirpationen schätzungsweise bei etwa 10 000 pro Jahr. Ihre Häufigkeit ist in den letzten Jahren sprunghaft angestiegen, wahrscheinlich aufgrund der wachsenden Inzidenz unfallbedingter Milzrupturen (198).

Die Splenektomie ist heute eine Routinemethode geworden, deren Technik mit Ausnahme von Verwachsungen der Milz, Rupturen u.s.w. jedem Allgemeinchirurgen geläufig ist. Entscheidend für den Operationserfolg ist neben der Prognose der Grunderkrankung v.a. die richtige Indikationsstellung (166).

Etwa 50 % der Splenektomien werden wegen hämatologischer Erkrankungen (hämolytische Anämien, M.Werlhof, Lymphome) durchgeführt, 10 % wegen nicht-hämatologischer internistischer Grundleiden; eine chirurgische Indikation (portale Hypertension, Milzcysten, Milzrupturen) liegt bei etwa 40 % aller Milzexstirpationen vor (166).

Angesichts der fatalen Konsequenzen des Milzverlustes werden in letzter Zeit immer größere Anstrengungen unternommen, die Indikationsskala einzuengen und die Splenektomie durch risikoärmere alternative Therapiemaßnahmen zu ersetzen. Bei einigen Indikationen (z.B. portale Hypertension) ist dies schon weitgehend gelungen, während für andere Grunderkrankungen (z.B. hereditäre Sphärocytose) die Entfernung der Milz nach wie vor die Therapie der Wahl bleibt.

5.1. Hämatologische Indikationen

Bei den hämatologischen Erkrankungen ist grundsätzlich zu unterscheiden zwischen einer ausschließlich aus therapeutischen Gründen durchgeführten Splenektomie und der Indikationsstellung unter einem diagnostisch-therapeutischen Aspekt. Aus therapeutischer Sicht wird die Indikation gestellt, wenn

- defekte oder abnorme Zellen des peripheren Blutes von der Milz in verstärktem Maß sequestriert und abgebaut werden. Die relative Beteiligung von Milz und anderen retikuloendothelialen Organen an der Zerstörung kann durch isotopendiagnostische Verfahren festgestellt werden. Bei ausschließlich oder überwiegend lienaler Sequestration kann von einer Milzentfernung ein therapeutischer Gewinn erwartet werden.
- durch einen primären oder sekundären Hypersplenismus eine Bi- oder Pancytopenie größeren Umfangs verursacht wird
- im Rahmen einer anderen Grunderkrankung eine Splenomegalie auftritt, die das Allgemeinbefinden des Patienten wesentlich beeinträchtigt und durch Radio- und/oder Chemotherapie nicht zu beeinflussen ist.

Sowohl aus diagnostischen als auch aus therapeutischen Gründen wird die Splenektomie heute bei M.Hodgkin empfohlen.

In jüngster Zeit wurde zur Behandlung hämatologischer Erkrankungen eine interessante therapeutische Alternative zur Splenektomie entwickelt, die im Tierversuch ermutigende Erfolge zeigte: Das therapeutische Ziel besteht darin, durch eine Ligatur der Milzarterie eine Atrophie des Organs und eine Dämpfung der Sequestrationsaktivität zu erreichen. Entsprechende Behandlungsversuche am Menschen führten nur bei Patienten mit M.Werlhof und Hypersplenismus zu einer längerfristigen Besserung; bei hämolytischen Anämien konnten dagegen nur kurzfristige Erfolge erzielt werden, da die atrophische Milz regenerierte und nach einigen Monaten ihre vorherige Größe wiedererlangte (301, 302).

5.1.1. Erkrankungen des erythrocytären Systems

5.1.1.1. Congenitale korpuskuläre Anämien

Die hereditäre Sphärocytose ist die häufigste und zugleich dankbarste Indikation zur Splenektomie. Bei dieser Erkrankung sind die Erythrocyten als Folge eines noch unbekannten Membrandefekts kugelförmig deformiert und werden aufgrund ihrer mangelnden Plastizität im Milz-RES abgefangen und phagocytiert.. Eine Splenektomie führt zur Normalisierung der von etwa 120 Tagen auf 12 bis 36 Tage verkürzten Erythrocytenüberlebenszeit und damit in 90 bis 100 % der Fälle. zur klinischen Heilung (202, 100, 150). Der Membrandefekt und die Mikrosphärocytose bleiben bestehen, während sich die osmotische Resistenz und die Autohämolyse in den meisten Fällen bessern (121, 166). Hämoglobin- und Bilirubinspiegel kehren zu den Normalwerten zurück (202, 100), die erhöhte Retikulocytenzahl, Zeichen einer kompensatorischen Knochenmarksüberfunktion, geht zurück (100). Neben diesen objektiven Befunden einer klinischen Heilung kommt es bei jüngeren Patienten nach Splenektomie häufig subjektiv zu einer Besserung des Allgemeinbefindens, die wahrscheinlich mit dem Wegfall des hohen Energiebedarfs der vergrößerten Milz und des überaktiven Knochenmarks erklärt werden kann (100). Therapieversagen sollen meistens darauf beruhen, daß zusätzlich Nebenmilzen vorhanden sind oder die Diagnose falsch gestellt wurde (100).

Obwohl sich die hereditäre Sphärocytose häufig schon im Neugeborenenalter klinisch manifestiert und die Splenektomie die einzige wirksame Therapie darstellt, sollte die Operation wegen der erhöhten Infektionsgefährdung kleiner Kinder bis zum 5. oder 6. Lebensjahr aufgeschoben werden. In der Zwischenzeit ist die Anämie meistens nicht lebensbedrohlich; infektionsbedingte

aplastische Krisen können mit Transfusionen meist ausreichend behandelt werden (202).

Einige Autoren sind der Ansicht, daß im Schulkindalter generell eine Splenektomie durchzuführen sei, auch wenn geringe Symptome vorliegen oder die hämolytische Anämie sogar vollständig kompensiert ist (150, 121, 166, 64). Es soll damit der Gefahr einer spontanen Milzruptur begegnet und späteren Komplikationen wie Ulcus cruris und Cholelithiasis, die bei 75 % der Patienten auftreten sollen, vorgebeugt werden.

Die routinemäßige Anwendung der Milzexstirpation als prophylaktische Maßnahme muß jedoch äußerst fragwürdig erscheinen angesichts der Tatsache, daß immerhin rund 3,5 % der Patienten mit Sphärocytose an schweren Postsplenektomie-Infektionen erkranken.

Gill (100) hält eine Entfernung der Milz nur dann für empfehlenswert, wenn eine Retikuloctose von über 5 % in Verbindung mit einer Splenomegalie vorliegt oder aber wenn der Krankheitsverlauf wiederholt durch aplastische Krisen kompliziert wird.

Nicht nur bei der Sphärocytose, sondern auch bei anderen congenitalen Formveränderungen der Erythrocyten, die zu einer hämolytischen Anämie führen, kann eine Splenektomie von therapeutischem Nutzen sein.

Als häufigste dieser Erkrankungen ist die hereditäre Eliptocytose zu nennen. Sie verläuft meist symptomlos und ist nur bei etwa 12 % der Betroffenen mit den Zeichen eines verstärkten Erythrocytenabbaus verbunden (289). Nur in diesen seltenen Fällen ist die Indikation zur Milzentfernung gegeben. Die Operation führt dann zu einer signifikanten Verbesserung der Erythrocytenüberlebensdauer und zeigt die gleichen klinischen Heilerfolge wie bei der Sphärocytose (121, 166).

Ähnlich liegen die Verhältnisse bei der congenitalen Stomatocytose (121).

Die hereditäre Pyropoikilocytose, eine nur sehr selten vorkommende

Formveränderung der Erythrocyten, geht im allgemeinen mit einer schweren hämolytischen Anämie einher. Die therapeutischen Erfolge der Splenektomie waren bisher in allen beobachteten Fällen sehr gut. (100).

5.1.1.2. Hämoglobinopathien

Die zweithäufigste congenitale Anämieform, die eine Indikation zur Splenektomie darstellen kann, ist die in den Mittelmeerlandern weitverbreitete Thalassämia major, die auf einem Defekt in der Hämoglobinsynthese mit Persistenz des fetalen Hb-F beruht. Es besteht eine deutliche Verkürzung der Erythrocytenüberlebenszeit. Obwohl die pathologischen Zellen im gesamten RES sequestriert werden, kann unter gewissen Umständen eine Milzentfernung nützlich sein.

Besonders im Falle eines sekundären Hypersplenismus mit gesteigerter Hämolyse (einschließlich transfundierter Zellen), der sich bei Kindern mit hereditärer Thalassämie häufig entwickelt, kann durch eine Splenektomie die Zahl der benötigten Transfusionen erheblich gesenkt werden (100, 121).

Auch bei einer einfachen Splenomegalie, die bei fast allen Patienten mit geringem Transfusionsbedarf auftritt, kann eine Milzentfernung zur Vermeidung einer spontanen Ruptur angezeigt sein.

Der therapeutische Erfolg einer Splenektomie kann mit Hilfe eines von Modell (181) entwickelten Indexes (jährliche Transfusionsmenge/kg Körpergewicht) vorausgesagt werden. Übersteigt dieser Index präoperativ einen Wert von etwa 200 ml/kg/Jahr, wird der Blutbedarf nach Splenektomie voraussichtlich um mindestens 20 % gesenkt (51). Cohen erreichte bei 11 Kindern, die unter Beachtung dieser Regel für eine Milzexstirpation ausgewählt wurden, eine Verminderung des benötigten Transfusionsvolumens um 48 % (51).

Wie bei der Sphärocytose sind Therapieversagen wahrscheinlich zumeist auf die Persistenz von Nebenmilzen zurückzuführen. Modell beobachtete in einer Serie von 58 Patienten nur 3, die nach einer Splenektomie keine Besserung ihrer Thalassämie zeigten und an ihrer Erkrankung verstarben. Bei der Sektion wurden bei allen 3 Patienten Nebenmilzen gefunden, die aufgrund des chronischen hämolytischen Stresses stark hypertrophiert waren (181).

Die regelmäßigen Bluttransfusionen, die für die meisten Patienten mit homocygoter Thalassämie unerlässlich sind, führen häufig zu einer Eisenüberladung des Organismus, die im allgemeinen im zweiten Lebensjahrzehnt durch eine Schädigung des Herzmuskels zum Herztod führt.

Es wurde die Vermutung geäußert, daß die Milz als großer Eisenspeicher einen partiellen Schutz gegen eine Transfusionshämochromatose wichtiger Organe bieten würde und eine Splenektomie somit die Folgen einer Eisenablagerung im Körper verschlimmern könne. Dieser negative Effekt wird jedoch durch die positiven Auswirkungen der Splenektomie aufgehoben, wenn der präoperative Blutbedarf mindestens zweimal so groß ist wie der (mit Hilfe des Modellindex) voraussagbare postoperative Bedarf (51). Dieses Problem wird wahrscheinlich in Zukunft an Bedeutung verlieren, da in den letzten Jahren zur Verhinderung der Hämochromatose eine Therapie mit Eisenchelatoren entwickelt wurde, die zunehmend und mit Erfolg angewandt wird.

Trotz der deutlichen Therapieerfolge bei Thalassämia major darf eine Splenektomie nur bei strenger Indikationsstellung durchgeführt werden, da die Gefährdung durch Postsplenektomie-Infektionen gerade bei diesem Grundleiden sehr hoch ist. In früheren Untersuchungsreihen wurde eine Infektionsmorbidity von über 20 % und eine Mortalität von 10 bis 33 % festgestellt (144, 100, 264).

Smith (255) verglich das Infektionsrisiko thalassämiekranker

Kinder mit und ohne Milzexstirpation: Von 33 asplenischen Patienten erkrankten 7 (20%) an schweren Infektionen, die in 5 Fällen letal verliefen; bei 13 nichtsplenektomierten Patienten wurden dagegen nur 3 Infektionen (etwa 12%) und kein einziger Todesfall beobachtet.

In Griechenland wurde bei Thalassämiekranken nach Splenektomie eine signifikant höhere Inzidenz von rheumatischem Fieber beschrieben (181).

Seit Einführung der Penizillinprophylaxe ist das Infektionsrisiko erheblich gesunken und konnte in manchen Patientenkollektiven sogar auf Null gesenkt werden (62).

Eine weitere verbreitete Form der Hämoglobinopathie, die homocygote Sichelzellanämie, stellt nur ein sehr begrenztes Indikationsfeld für die Splenektomie dar. Die meisten Patienten entwickeln im Alter von 5 oder 6 Jahren bei zunehmender Thrombosierung und Infarzierung der Milz eine funktionelle Asplenie, die sich unter anderem im Auftreten von Jollykörpern und in einem Absinken des IgM-Spiegels äußert (100, 95).

In seltenen Fällen entsteht ein Hypersplenismus, der durch einen Anstieg des benötigten Transfusionsvolumens die Gefahr der Hämosiderose erhöht und so eine Splenektomie ratsam erscheinen läßt.

Eine weitere Indikation ist die Prophylaxe oder Behandlung der "lienalen Sequestrationskrise", einer lebensbedrohlichen Komplikation der homocygoten Sichelzellenanämie, die mit der Speicherung einer großen Blutmenge in der Milz einhergeht. Bei schweren Krisen ist das Leben der Patienten manchmal nur durch eine Notsplenektomie zu retten (100).

5.1.1.3. Hämolytische Anämien durch Enzymdefekte

Zwischen den verschiedenen Formen der Enzymdefekte bestehen große Unterschiede hinsichtlich Schweregrad, Verlauf und Therapierbarkeit durch eine Splenektomie.

Beim Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel, dem in der Weltbevölkerung weitaus häufigsten Enzymdefekt der Erythrocyten, soll die Milzentfernung in den meisten Fällen erfolglos sein (166).

Beim Pyruvatkinase-Mangel, der in Mitteleuropa am häufigsten auftritt, weiß man aus isotopendiagnostischen Untersuchungen, daß die Milz vorwiegend die Retikuloocyten sequestriert oder so verändert, daß sie anschließend in der Leber abgebaut werden. In den meisten Fällen läßt sich daher auch ohne Nachweis eines erhöhten Milz-Leber-Quotienten, der auf eine lienale Erythrocytendestruktion hinweisen würde, durch eine Entfernung der Milz eine Besserung der Anämie erreichen, die paradoxerweise oft mit einem Anstieg der Retikuloocyten verbunden ist (100, 166). Die Splenektomie wird vor allem für Patienten empfohlen, die wiederholt Bluttransfusionen brauchen. Postoperativ steigt der Hb-Spiegel meist auf 9 bis 10 g/100 ml an; die Transfusionsbedürftigkeit geht zurück oder sistiert; schwer erkrankte Kinder holen oft ihren Wachstums- und Entwicklungsrückstand auf (166).

Auch bei Patienten mit Glukosephosphat-Isomerase-Defekt tritt im allgemeinen nach Splenektomie eine deutliche Besserung der Anämie ein. Bei dieser Erkrankung ist der Milz-Leber-Quotient durchwegs stark erhöht, so daß pathogenetisch ein überwiegender Anteil der Milz am Erythrocytenabbau angenommen werden kann (166). Die Entfernung der Milz führt daher zu einer Normalisierung der vorher verkürzten Erythrocytenüberlebenszeit.

5.1.1.4. Autoimmunhämolytische Anämien

Die Milz ist an der Pathogenese von autoimmunhämolytischen Anämien auf zweifache Weise beteiligt: Einerseits durch die Eliminierung antikörperbeladener Zellen, andererseits durch die Produktion von Autoantikörpern, die nicht selten vorwiegend oder ausschließlich in der Milz geschieht, so daß nach Splenektomie in vielen Fällen keine Autoantikörper mehr nachweisbar sind (289).

Bei den autoimmunhämolytischen Anämien handelt es sich meist um akute Prozesse, die nach wenigen Monaten abklingen und mit Corticosteroiden, Austauschtransfusionen oder Plasmapherese ausreichend behandelt werden können (100, 150, 64, 189). Eine Splenektomie sollte dann erwogen werden, wenn die Erkrankung schwer und chronisch verläuft und auf einen primären Therapieversuch mit Glukocorticoiden und Immunsuppressiva ungenügend anspricht oder wiederholt hämolytische Krisen auftreten (100, 150, 166, 64, 289).

Ein Operationserfolg ist nur bei den Fällen zu erwarten, die durch Wärmeautoantikörper mit positivem Coombs-Test verursacht werden, da bei dieser Erkrankungsform die mit IgG und/oder Komplement beladenen Erythrocyten vorwiegend in der Milz sequestriert werden.

Unter den beschriebenen Voraussetzungen ist die Erfolgsquote der Splenektomie relativ hoch: Etwa 50 % der Patienten werden symptomfrei oder kommen mit erheblich reduzierten Corticosteroiddosen aus (64, 103, 289).

Der therapeutische Erfolg ist durch isotopendiagnostische Verfahren mit großer Sicherheit voraussagbar: Wird nach Injektion radiochrommarkierter Erythrocyten ein überwiegender Aktivitätsanstieg über der Milz nachgewiesen, kann mit einer Besserung der Anämie nach Splenektomie gerechnet werden. Goldberg (103) stellte in einer Studie mit 182 Patienten fest, daß eine

Milzentfernung immer dann zur symptomatischen Heilung der autoimmunhämolytischen Anämie führte, wenn die Milz-Leber-Ratio bei $^{15}\text{Cr } t_{1/2}$ mindestens 2,3 betrug.

Trotz der relativ guten Erfolge sollte die Splenektomie nur als ultima ratio angewendet werden (166), da die Häufigkeit von Postsplenektomie-Infektionen bei dieser Erkrankung mit etwa 12 % (144) doch sehr hoch ist.

Bei den sogenannten sekundären autoimmunhämolytischen Anämien, die als Folge verschiedener Grunderkrankungen (Leukämien, Lymphome, Karzinome, Lupus erythematoses etc.) auftreten können und nur zum Teil durch Autoantikörper verursacht werden, ist die Splenektomie dann empfehlenswert, wenn trotz suffizienter Behandlung des Grundleidens und trotz Corticosteroidtherapie der Bedarf an Transfusionen zu stark ansteigt. Die besten Kriterien ergeben sich auch hier aus den Befunden der Isotopendiagnostik (280).

5.1.1.5. Sonstige Anämieformen

Bei Patienten mit aplastischer Anämie gilt eine Milzentfernung nur dann als berechtigt, wenn sich sekundär ein Hypersplenismus mit vermehrter Erythrocytendestruktion und eventuell eine Thrombocytopenie lienaler Genese entwickelt (166). Die Grunderkrankheit bleibt durch die Operation jedoch unbeeinflusst.

Die Anfälligkeit gegenüber Postsplenektomie-Infektionen scheint trotz der Schwere des Grundleidens nicht größer zu sein als bei der Sphärocytose: In einer Zusammenstellung von 34 pädiatrischen Fällen stellte Stiehm (263) nur einen einzigen schweren Infektionsfall fest.

Die congenitale dyserythropoetische Anämie kann im allgemeinen mit einer Milzexstirpation wirkungsvoll behandelt werden. In

den meisten Fällen steigt der Hämoglobinspiegel postoperativ so stark an, daß keine Transfusionen mehr gegeben werden müssen (100).

Sehr widersprüchliche Ergebnisse liegen bei der paroxysmalen nächtlichen Hämoglobinurie vor. Die Gefahr postoperativer Komplikationen, die vorwiegend durch Thrombosen verursacht werden, soll bei dieser Erkrankung besonders hoch sein. Die Splenektomie erwies sich jedoch als erfolgversprechend, wenn eine deutliche Splenomegalie mit den Zeichen eines Hypersplenismus vorhanden war. In einigen Fällen verlor die Hämoglobinurie nach einer Milzexstirpation ihren nächtlichen Charakter (166).

5.1.2. Erkrankungen des thrombocyitären Systems

ITP (M.Werlhof)

Unter der Bezeichnung der idiopathischen thrombocytopenischen Purpura wird eine Gruppe von Krankheiten mit gleicher Symptomatologie (ausgeprägte Cytopenie, Blutungsneigung), aber unterschiedlicher Ätiologie und Pathogenese zusammengefaßt.

Bei Kindern sind nur etwa 50 % der ITP-Fälle den echten, definitionsgemäß idiopathischen Formen zuzurechnen, während in den übrigen Fällen virale Infektionen (in 80 % Röteln) oder weitaus seltener Pharmaka und Schutzimpfungen als auslösende Faktoren beteiligt sind (54, 287, 171).

Die ITP wird heute zu den Autoimmunkrankheiten gezählt. Im Blut erkrankter Patienten werden agglutinierende Antikörper der IgG-Klasse gefunden, die spezifisch an die Oberfläche von Thrombocyten binden. In etwa 50 bis 65 % der Fälle können derartige Autoantikörper im Serum nachgewiesen werden (171, 281, 54), bei rund 35 % der Patienten plättchengebundenes IgG (281). Aufgrund verschiedener Befunde kann man annehmen, daß die Antikörperbildung vorwiegend, bei manchen Patienten ausschließlich

in der Milz geschieht (202, 100, 150, 121, 166, 54, 281). Mc Millan (173) stellte fest, daß die tägliche Produktionsrate von IgG in Milzkulturen von ITP-Kranken siebenmal größer als in normalen Milzkulturen war; ein Teil der Immunglobuline, die in den Kulturen von Patienten mit ITP synthetisiert wurden, zeigte ein spezifisches Plättchenbindungsvermögen. Als morphologisches Korrelat der Antikörperbildung fand Cleve (50) im Milzpunktat von M.Werlhof-Patienten eine Hyperplasie des lymphatischen Gewebes mit einer Zunahme von lymphoblastischen Reaktionsformen und Plasmazellen.

Die Beladung der Thrombocyten mit agglutinierenden Antikörpern führt zu einer beschleunigten Sequestration und Destruktion im RES. Die Überlebenszeit von radiochrommarkierten isologen Thrombocyten wird dadurch von normalerweise 10 bis 12 Tagen auf wenige Minuten oder Stunden verkürzt (171, 15), während die Thrombopoese im Knochenmark bei erhöhter Zahl der Megakaryocyten auf das zwei- bis dreifache der Norm gesteigert ist (171). Die Elimination der Thrombocyten erfolgt bei hohem Antikörperspiegel und stark verkürzter Lebensdauer vorwiegend in der Leber, bei geringerer Abbaugeschwindigkeit in der Milz (100, 171). In einer großen Untersuchungsreihe wurde bei erwachsenen Patienten in 34 % eine ausschließlich und in 26 % eine überwiegend lienale Destruktion festgestellt; in 10 % der Fälle erfolgte der Thrombocytenabbau vorwiegend, in 5 % ausschließlich in der Leber (166).

Klinisch handelt es sich beim M.Werlhof meist um ein akutes Geschehen mit großer spontaner Remissionsrate. In etwa 50 % der Fälle normalisiert sich die Thrombocytopenie innerhalb eines Monats; nur bei 10 bis 20 % der Patienten persistiert sie länger als ein Jahr (100, 281, 171). Spontane Remissionen werden noch zwei Jahre nach Beginn der Krankheit beobachtet (202). Chronisch verlaufende Formen treten vorwiegend bei Erwachsenen auf, während Kinder fast immer akut erkranken (281). Der Verlauf der chronischen ITP ist bei pädiatrischen Patienten meist gutartig; nur in etwa 1 % der Fälle kommt es zu lebensbedrohlichen intrakraniellen Blutungen (202).

Angesichts dieser günstigen Prognose wird von vielen Autoren eine aggressive Therapie des M. Werlhof abgelehnt (100, 150, 166). Besteht eine längerdauernde hochgradige Thrombopenie und /oder eine ausgeprägte hämorrhagische Diathese, so kommen in der aufgeführten Reihenfolge heute folgende Behandlungsmöglichkeiten in Betracht: Corticosteroide - Splenektomie - Immunsuppressiva.

Die Corticosteroide gelten bei der behandlungsbedürftigen ITP als Medikamente der ersten Wahl. Sie führen bei den meisten Patienten zu einem Thrombocytenanstieg (der meist nur vorübergehend ist) und senken die Blutungsneigung durch einen direkten Einfluß auf die Gefäßpermeabilität (54). Dauerheilungen werden jedoch nur in 10 bis 20 % der Fälle beobachtet (166). Stärker immunsuppressive Pharmakotherapien (z.B. mit Azathioprin) haben eine bessere therapeutische Wirkung (Erfolgsrate etwa 60 %), werden aber in Anbetracht der Nebenwirkungen selten angewendet (171).

Die beste Heilungschance bei der ITP ist nach wie vor durch eine Splenektomie gegeben. Bei 60 bis 80 % der Patienten kommt es im Anschluß an die Milzentfernung zu einem Thrombocytenanstieg (202, 100, 150, 281 u.a.), sowie zu einer Normalisierung der Plättchenüberlebenszeit (171, 289) und zu einem Abfall der gegen Thrombocyten gerichteten Antikörper (121, 171).

Mit einer langfristigen Remission kann gerechnet werden, wenn bei dem unmittelbar postoperativ eintretenden Thrombocytenanstieg ein Wert von mindestens $500\ 000/\text{mm}^3$ erreicht wird (100). Zur Beurteilung des Therapieerfolgs ist eine lange Beobachtungsdauer notwendig, da noch nach 20 Jahren Rezidive auftreten können (289).

Watson fand im ersten Jahr nach der Splenektomie bei etwa 65 % der Patienten eine normale Thrombocytenzahl, nach vier Jahren waren es noch 61 %, nach 8 bis 20 Jahren nur mehr 50 % (289). Ramos stellte sogar bei 50 % seiner jugendlichen ITP-Patienten einen Rückfall in den ersten Jahren nach der Milzentfernung fest (289).

Selbst wenn die Splenektomie keine Normalisierung der Thrombocytenzahl zu Folge hat, führt sie oftmals zu einer besseren Wirksamkeit von Cortison und Immunsuppressiva bei Patienten, die vor der Operation auf diese Therapeutika nicht ansprachen (100). In anderen Fällen wird trotz eines unzureichenden Anstiegs der Thrombocytenzahl eine positive Beeinflussung der hämorrhagischen Diathese beobachtet (100).

Die Wirkung einer Milzentfernung ist im Einzelfall nicht voraus-sagbar. Die prognostische Aussagekraft der Isotopendiagnostik ist bei der ITP relativ gering, da der Erfolg einer Milzexstirpation nicht nur vom Ort der Thrombocytendestruktion, sondern auch vom Ort der Antikörperbildung abhängig ist. (100).

Das Risiko von ITP-Patienten, an einer OPSI zu erkranken, liegt bei nahezu 5 % (144). Diese Morbidität erscheint unverhältnismäßig hoch angesichts der Tatsache, daß bei unbehandelter ITP nur in etwa 1 % der Fälle lebensbedrohliche Komplikationen auftreten. Die Indikation muß deswegen sehr streng gestellt werden. Nach Ansicht verschiedener Autoren (100, 202, 166) sollte eine Milzexstirpation nur durchgeführt werden, wenn

- eine Thrombocytenzahl unter 30 000 bis 60 000/mm³ bei manifester Blutungsneigung festgestellt wird
- innerhalb von 6 bis 12 Monaten keine Spontanremission eingetreten ist
- eine längere (etwa dreimonatige) Steroidtherapie versagt hat oder
- die Cortisonerhaltungsdosis über 10 mg/Tag liegt.

Andere Autoren vertreten die Meinung, daß die Splenektomie nur zur Behandlung lebensbedrohlicher Blutungen als Notmaßnahme gerechtfertigt sei (100, 171).

Seit kurzer Zeit wird eine neue benigne Alternative (oder Ergänzung) zur Milzexstirpation bei ITP-Patienten untersucht:

Es handelt sich um eine Therapie mit gereinigtem Immunglobulin (Ig-SRK), das, in regelmäßigen Abständen infundiert, bei Kindern zu einer Normalisierung der Thrombocytenzahl führen soll (131).

Thrombotische thrombocytopenische Purpura

Diese relativ seltene Erkrankung ist charakterisiert durch eine hämolytische Anämie, Thrombocytopenie und die Neigung zu multiplen hyalinen Thrombosen, die entsprechend ihrem Sitz eine typische neurologische Symptomatik verursachen. Sie verläuft häufig fulminant und hat bei unzureichender Therapie eine Letalität von nahezu 90 % (100).

Durch eine Splenektomie in Verbindung mit einer hochdosierten Steroidtherapie kann die Überlebensrate signifikant gesteigert werden; es wurden jedoch Rückfälle beobachtet (100, 121).

WAS

Das Wiskott-Aldrich-Syndrom ist eine x-chromosomal rezessiv vererbte Erkrankung, die als Letalfaktor betrachtet werden muß. Sie ist gekennzeichnet durch eine Thrombocytopenie und Thrombopathie, Ekzemneigung und eine progrediente, partielle, kombinierte Immunschwäche mit fehlender Immunantwort auf Polysaccharidantigene (z.B. Pneumokokkenkapselpolysaccharid). Die betroffenen Patienten sterben meist in den ersten Lebensjahren an rekurrierenden Infektionen, Malignomen oder schweren Blutungen (100).

Die Splenektomie muß trotz eines nachgewiesenen positiven Einflusses auf Thrombocytenzahl und -morphologie als kontraindiziert gelten: Alle 68 Fälle, die bisher in der Literatur beschrieben wurden, starben innerhalb weniger Monate nach der Operation an schweren Infektionen, auch wenn prophylaktisch Antibiotika verabreicht wurden (144).

Eine neuentwickelte Therapie, die als Alternative zu den herkömmlichen Behandlungsmethoden eine große Wirksamkeit zeigt, besteht in der Transplantation allogenen Knochenmarks (100).

Sekundäre Thrombocytopenien

Bei allen Arten von chronischen sekundären Thrombocytopenien (z.B. bei splenomegaler Leberzirrhose, Leukämie, Milzvenenthrombose etc.) besteht eine relative Indikation zur Splenektomie. Wird durch die Therapie und durch Steroidhormone keine Besserung erzielt, kann durch die Milzentfernung in etwa 80 % der Fälle eine Normalisierung der Thrombocytenzahl und eine Beseitigung der Blutungsneigung erreicht werden. Voraussetzung ist allerdings der isotopendiagnostische Nachweis einer überwiegend lienalen Thrombocytensequestration (166, 289).

Zusammenfassung

Folgende Erkrankungen des erythrocytären und thrombocytären Systems stellen eine relative Indikation zur Splenektomie dar:

- Hereditäre korpuskuläre Anämien (Sphärocytose, Eliptocytose, Stomatocytose, Pyropoikilocytose) mit einer klinischen Heilungsrate von 100 %
- Thalassämia major unter Berücksichtigung des Modell-Indexes (jährliche Transfusionsmenge/kg Körpergewicht)
- manche Enzymdefekt-Anämien (Pyruvatkinase-Mangel, Glukose-Phosphat-Isomerase-Mangel)
- durch Wärmeautoantikörper verursachte autoimmunhämolytische Anämien mit positivem Coombs-Test
- Aplastische Anämie
- congenitale dyserythropoetische Anämie
- M.Werlhof (nur nach mindestens sechsmonatiger Krankheitsdauer und einer Thrombopenie von weniger als 30 000 bis 60 000/mm³)
- Thrombotische thrombocytopenische Purpura
- Sekundäre Thrombocytopenien

Eine absolute Indikation besteht

- bei den gefährlichen "lienalen Sequestrationskrisen" von Sichelzellenanämie-Patienten
 - bei lebensbedrohlichen Blutungen von M.Werlhof-Patienten, die oft nur durch eine Notsplenektomie zu beherrschen sind.
- (Siehe außerdem Tabelle 57)

5.1.3. Erkrankungen des leukocyitären Systems

5.1.3.1. Leukopenien

Der therapeutische Wert der Splenektomie bei der Behandlung von autoimmunologisch bedingten Leukopenien ist umstritten. Ein Erfolg ist nur bei chronischen Verlaufsformen zu erwarten, die mit einer Splenomegalie, einem Hypersplenie-Syndrom und einer myeloischen Hyperplasie des Knochenmarks einhergehen (166, 189).

Die Notwendigkeit der Splenektomie muß eingehend geprüft werden, da bei postoperativ persistierender oder rekurrierender Granulocytopenie die mit der Grundkrankheit verbundene erhöhte Infektionsanfälligkeit durch die Milzentfernung zusätzlich verstärkt wird (100).

Bei dem seltenen Krankheitsbild der zyklischen Neutropenie, das durch ein periodisches Absinken der segmentkernigen Granulocyten mit den entsprechenden klinischen Erscheinungen der Agranulocytose gekennzeichnet ist, kann durch eine Milzexstirpation in den meisten Fällen eine deutliche Besserung erzielt werden. Die Splenektomie führt zu einer beträchtlichen Erhöhung der Leukocytenzahl, so daß ein Abfall bei den erhöhten Ausgangswerten weniger schwerwiegend ist und Symptome einer Agranulocytose vermieden werden können (289)

Eine relative Indikation zur Milzentfernung stellt das Felty-Syndrom dar. Es ist charakterisiert durch die Symptomtrias von Granulocytopenie, Splenomegalie und rheumatoider Arthritis und gehört wahrscheinlich in den Kreis der Autoimmunkrankheiten. Die Granulocyten der Erkrankten haben eine verkürzte Lebenszeit und sind meist mit Antikörpern beladen. Es wurde festgestellt, daß nach Splenektomie kein zellgebundenes IgG mehr nachweisbar ist.

Die Entfernung der Milz behebt in den meisten Fällen die Leukopenie; bei 50 % der Patienten tritt zusätzlich eine Besserung der Gelenkbeschwerden und ein Sistieren der entzündlichen Gelenkveränderungen ein (166, 64, 289).

Im Gegensatz zu den drei vorgenannten Krankheitsbildern sind bei der Panmyelopathie meistens alle drei Zellarten (Erythrocyten, Leukocyten, Thrombocyten) im peripheren Blut vermindert. Bei diesem sehr komplexen Syndrom, dem unterschiedliche pathogenetische Mechanismen zugrunde liegen können, ist eine Splenektomie dann in Erwägung zu ziehen, wenn ein verstärkter Zellumsatz besteht und die Milz isotopendiagnostisch als vorwiegender Abbauort festgestellt wird (150, 166, 189). Ein günstiges prognostisches Zeichen ist außerdem beim Nachweis von Autoantikörpern gegeben, die gegen Zellen des peripheren Bluts oder des Knochenmarks gerichtet sind (289).

Dagegen ist eine Milzentfernung kontraindiziert, wenn eine akute Aplasie des Marks vorliegt und/oder eine normale Erythrocytenüberlebenszeit nachgewiesen wird (150, 289). Bei richtiger Indikationsstellung kann bei etwa 35 % der Patienten mit einer Normalisierung, bei 30 % mit einer Besserung der Zellzahlen gerechnet werden, wie Weinreich (289) bei einer Zusammenstellung von 183 Fällen aus der Literatur feststellte.

5.1.3.2. Myeloproliferative Syndrome

Die Polycythaemia vera kann nur in seltenen, speziellen Fällen durch eine Splenektomie positiv beeinflusst werden. Ein therapeutischer Nutzen ist dann zu erwarten, wenn eine ausgeprägte lienale Hämolyse bei adäquater Knochenmarksfunktion oder sonstige Symptome eines Hypersplenie-Syndroms auftreten.

Die Milzentfernung sollte nur bei temporär niedrigen oder normalen Thrombocytenzahlen durchgeführt werden, da sonst das Operationsrisiko durch Blutungskomplikationen oder durch postoperative Thrombosen bei einer sich oft entwickelnden Thrombocytose sehr hoch ist (121, 166).

Bei der Osteomyelofibrose galt die Splenektomie bis vor kurzem generell als kontraindiziert, da das fibrosierte Knochenmark als funktionsunfähig und die Splenomegalie als Ausdruck einer kompensatorischen Hämatopoese betrachtet wurde. Diese Auffassung ist heute überholt, nachdem durch zellkinetische Studien nachgewiesen werden konnte, daß die Milz nur einen sehr geringen Anteil an der Blutbildung hat und - im Gegenteil - die Sequestration von Blutzellen in der oft sehr stark vergrößerten Milz die Neubildung meist überwiegt.

Heute wird eine therapeutische Milzentfernung unter zwei Voraussetzungen empfohlen: Bei starker mechanischer Behinderung des Patienten durch eine ausgeprägte Splenomegalie und bei Cytopenien, die szintigraphisch zweifelsfrei auf einen gesteigerten Zellabbau in der Milz zurückzuführen sind (121, 166, 289).

Heftig umstritten ist der Wert einer Splenektomie als therapeutische Maßnahme bei der chronischen myeloischen Leukämie. Zahlreiche Studien haben gezeigt, daß die Milz bevorzugter Ort für die Entwicklung differenzierter Zellklone ist, die zum Ausbruch eines Blastenschubs führt (256). Unter der aus dieser Erkenntnis abgeleiteten Vorstellung, daß eine Milzentfernung den Auftritt der für den Patienten deletären Blastenkrisen verzögern könne, wurden in den letzten Jahren einige Therapiestudien eingeleitet, die zu völlig verschiedenen Resultaten führten.

Nach der Erfahrung von Clarkson (49) kann weder durch eine Splenektomie allein, noch durch eine radikale Polychemotherapie einschließlich Splenektomie der Beginn des Blastenschubs hinausgeschoben oder die Überlebenszeit der Patienten wesentlich beeinflußt werden.

Spiers (256) berichtete dagegen über eine signifikante Verlängerung der chronischen kompensierten Phase bei Leukämiepatienten, denen im Frühstadium der Erkrankung die Milz entfernt wurde. Als weitere günstige Effekte der Splenektomie stellte er eine

bessere subjektive Lebensqualität und eine kürzere Gesamtzeit von Krankenhausaufenthalten fest. Zu ähnlichen Ergebnissen kam Stolzenbach (267).

Eine sichere Indikation zur Milzexstirpation ist dann gegeben, wenn das subjektive Befinden des Kranken durch Verdrängungserscheinungen der massiv vergrößerten Milz beeinträchtigt wird oder eine Cytopenie durch verstärkten lienalen Zellabbau besteht (121).

Zur Beurteilung des Infektionsrisikos splenektomierter Leukämiepatienten steht kein ausreichendes Datenmaterial zur Verfügung. Eraklis (83) beschrieb in einem Kollektiv von 22 Kindern mit CML nur einen infektionsbedingten Todesfall nach Splenektomie, was einer Mortalität von 4,5 % entspricht. Postoperative Komplikationen scheinen nicht häufiger zu sein als bei nichtmalignen Grundkrankheiten.

5.1.3.3. Lymphogranulomatose (M.Hodgkin)

Der M.Hodgkin ist in Europa das häufigste maligne Lymphom. Auf 100 000 Einwohner kommen pro Jahr etwa zwei bis drei Neuerkrankungen (116). Während die Lymphogranulomatose früher als Systemerkrankung mit ubiquitärem Beginn (ähnlich den Leukosen) angesehen wurde, sprechen neuere Untersuchungen dafür, daß es sich um ein unizentrisches Geschehen handelt, das in einer Lymphknotengruppe (meist der Axillar-, Klavikular- oder Halsregion) beginnend (Stadium I) nach den Gesetzen der klassischen Tumorausbreitung über das lymphatische System fortschreitet. Sind mehr als zwei Lymphstationen derselben Zwerchfellseite betroffen, handelt es sich um ein Stadium II. Bei Beteiligung von supra- und infradiaphragmalen Lymphknoten und/oder der Milz wird vom Stadium III, bei zusätzlichem Befall extralymphatischer Organe (vornehmlich Leber und Knochenmark) vom Stadium IV gesprochen (259).

Zum Zeitpunkt der Diagnose ist bereits bei 30 bis 50 % der Patienten histologisch eine Infiltration der Milz nachweisbar, die bei 25 bis 40 % aller Stadium-III-Patienten die einzige abdominelle Manifestation des M.Hodgkin darstellt (274, 259, 222, 89, 82, 180, 189, 174). Bei 90 % aller Patienten mit infradiaphragmaler Krankheitsausbreitung ist die Milz befallen (119). In über 50 % der Fälle soll in der Milz ein prognostisch ungünstigerer histologischer Typ nachweisbar sein als in den Lymphknoten.

Diagnostische Splenektomie im Rahmen des operativen "staging"

Die Entfernung der Milz, der "Speerspitze des M.Hodgkin" (Muss-hoff) wird heute aus diagnostischen wie therapeutischen Erwägungen empfohlen. Die "explorative Laparotomie" mit Inspektion des Bauchraums, Probeentnahme aus verschiedenen Lymphknotenstationen, Splenektomie, Leberbiopsie und anschließender histologischer Beurteilung des entnommenen Gewebes gehört seit der Ann-Arbor-Konferenz zu den für die Stadieneinteilung des M.Hodgkin entscheidenden diagnostischen Maßnahmen. Eine genaue Kenntnis der Krankheitsausbreitung ist für die Erstellung eines optimalen therapeutischen Konzepts in vielen Fällen unumgänglich.

Bei Verzicht auf eine genauere Therapieanpassung mittels Laparotomie werden Patienten mit frühen Stadien häufig prophylaktisch intensiver behandelt und sind damit einem hohen unnötigen Risiko von therapieinduzierten Hämoblastosen und Zweitneoplasien ausgesetzt; so muß je nach Intensität der vorangegangenen Behandlung allein mit einem Leukämierisiko von 2,5 bis 5 % gerechnet werden (41).

Während die Beurteilung der typisch gelegenen supradiaphragmalen Lymphknoten durch Palpation und Röntgenuntersuchungen meist zuverlässig gelingt, ist die Diagnose eines abdominellen Befalls durch konservative Methoden (Lymphangiographie, Milz- und Leberszintigraphie, Sonographie, neuerdings CT) mit einer hohen Fehlerquote behaftet.

Die begrenzte Aussagefähigkeit der Lymphographie zum Ausschluß einer Beteiligung abdomineller Lymphknoten äußert sich zum einen in dem hohen Prozentsatz der als zweifelhaft eingestuften Befunde (20 bis 25 % bei 222), zum anderen in dem bedenklichen Umstand, daß 20 bis 40 % der als eindeutig interpretierten Befunde durch die spätere histologische Untersuchung widerlegt werden (120, 116, 82, 180); die falschnegative Rate variiert in verschiedenen Serien zwischen 5 und 60 %, die falschpositive zwischen 10 und 100 %.

In letzter Zeit wird zur Klärung einer abdominellen Lymphknotenbeteiligung auch die Computertomographie eingesetzt, die mit einer Fehlerrate von nur etwa 15 % der Lymphographie deutlich überlegen ist und vor allem bei subdiaphragmal gelegenen, sonst nicht faßbar vergrößerten Lymphknoten einen großen diagnostischen Gewinn bringt (73, 120).

Der Befall der Milz ist mit konservativen Methoden noch unsicherer festzustellen. Der diagnostische Wert der Computertomographie wurde noch nicht anhand größerer Serien untersucht, scheint aber nach den bisherigen Erfahrungen vor allem bei kleinherdigem Milzbefall sehr gering zu sein (41). Auch die Szintigraphie läßt bei diffuser nodulärer Infiltration keine zuverlässigen Aussagen zu und führt in 40 bis 80 % der Fälle zu falschen Beurteilungen (170, 165, 41).

Die tastbare Größe der Milz erweist sich ebenfalls hinsichtlich eines Lymphogranulomatosebefalls als äußerst unsicherer diagnostischer Parameter: 30 bis 50 % der klinisch vergrößerten Milzen sind histologisch nicht infiltriert, während 20 bis 40 % der nicht palpablen Organe einen Hodgkin-Befall aufweisen (274, 259, 82). Etwa 35 bis 40 % der Milzen mit einem Gewicht unter 400 g (bei dem nur jede zweite Milz tastbar ist!) und nahezu alle Organe mit einem Gewicht über 400 g sind infiltriert (121, 189).

Ebenso wie eine normale Größe schließt auch ein unverdächtiges Aussehen der Milz einen Befall nicht aus, da die Milzinfiltrate

- im Gegensatz zu den Leberinfiltraten - fast immer subkapsulär gelegen sind, dadurch äußerlich nicht erkennbar sind und erst nach Splenektomie durch die sorgfältige histologische Aufarbeitung des Substrats entdeckt werden (121).

Die bloße Inspektion der Milz im Rahmen einer explorativen Laparotomie führt immerhin in 25 bis 30 % zur falschen Beurteilung einer möglichen Organbeteiligung (119, 174).

Aus diesen Daten wird ersichtlich, daß die zuverlässige Klärung eines abdominalen Befalls bei M.Hodgkin-Kranken die histologische Untersuchung von Lymphknoten und Milzgewebe voraussetzt. In einer Übersicht von 1229 Patienten (116) wurde errechnet, daß in durchschnittlich 31 % der Fälle durch die explorative Laparotomie eine Änderung der präoperativen Stadieneinteilung nötig wird; in einzelnen Studien liegen die Revidierungsquoten sogar bei 40 bis 55 % (82, 222, 174).

In etwa 20 bis 40 % der Fälle wird durch die Splenektomie ein vorher unerkannter Milzbefall diagnostiziert (120, 274). Die postoperative Änderung der Stadieneinteilung führt bei 20 bis 45 % der Patienten zu einer Abwandlung des geplanten Therapie-schemas (120, 119, 82, 174).

Zunehmend hat sich die Meinung durchgesetzt, daß eine explorative Laparotomie nur dann vertretbar sei, wenn sich durch den Nachweis eines infradiaphragmalen Befalls therapeutische Konsequenzen ergeben würden. Dies ist vor allem in den frühen klinischen Stadien I und II der Fall, wo die Entdeckung einer okkulten abdominalen Beteiligung meist eine Ausdehnung des Bestrahlungsfeldes und - beim Nachweis eines Milz- oder Leberbefalls - die zusätzliche Anwendung einer Chemotherapie nach sich zieht.

Wird durch die Operation dagegen kein abdominaler Befall festgestellt, kann auf eine infradiaphragmale Bestrahlung verzichtet oder das Feld auf die paraaortale Region beschränkt werden.

Bei Patienten im klinischen Stadium IIIA hängt die Indikationsstellung zur explorativen Laparotomie vom Behandlungskonzept ab:

Soll eine primäre Radiotherapie durchgeführt werden, kann auf das operative staging einschließlich Splenektomie nicht verzichtet werden. Soll dagegen primär chemotherapeutisch vorgegangen werden, ist die genaue Kenntnis der Krankheitsausdehnung von geringerer Bedeutung (66).

Für Patienten mit gesichertem Stadium IIIB oder IV ergibt sich aus der chirurgischen Ausbreitungsdiagnostik zumeist kein Gewinn, da eine Zurückstufung bei fortgeschrittener Erkrankung äußerst selten ist (41, 116, 189).

Da bei etwa 75 % der Patienten mit klinisch diagnostiziertem Stadium IA oder IIA auch durch eine explorative Laparotomie keine abdominelle Beteiligung nachgewiesen werden kann (189), wird die Operation in diesem frühen Krankheitsstadium nur empfohlen, wenn aufgrund bestimmter, empirisch ermittelter Kriterien ein infradiaphragmaler Befall als möglich oder wahrscheinlich angesehen wird. Zu diesen Kriterien, die mit dem erhöhten Risiko einer transdiaphragmalen Ausbreitung verbunden sind, gehören:

- ein primärer Befall linksseitiger, vor allem supraklavikulär gelegener Lymphknoten (116)
- die Beteiligung mediastinaler Lymphknotengruppen (189)
- der histologische Typ der gemischten Zellularität (116).

Für die Stadien IB und IIB (mit Allgemeinsymptomatik) wird eine chirurgische Ausbreitungsdiagnostik von manchen Autoren dringend empfohlen, da hier das Vorkommen eines okkulten abdominalen Befalls häufiger als bei den entsprechenden A-Stadien ist (116). Bei Bestehen erheblicher Allgemeinsymptome oder schwerer Begleitkrankheiten oder bei Krankheitslokalisationen mit erhöhtem Operationsrisiko sollte jedoch unverzüglich mit der konservativen Behandlung der Lymphogranulomatose begonnen und die Operation einem risikoärmeren Zeitpunkt vorbehalten werden (41, 189).

Daß die explorative Laparotomie mit Splenektomie auch bei

sachgemäßer Durchführung keine 100%ig sichere Aussage über die Ausbreitung des M.Hodgkin erlaubt, beweist die Tatsache, daß in einigen Serien trotz negativer histologischer Befunde der Abdominalorgane und -lymphknoten bis zu 18 % der Patienten postoperativ eine abdominelle Lymphogranulomatose entwickelten (53).

Dies hängt möglicherweise damit zusammen, daß die mit Hilfe der Lymphographie nur unvollständig beurteilbaren kranialen paraaortalen Lymphknotengruppen auch bei der Operation schwer und nur durch eine Vergrößerung des Eingriffs und damit des Operationsrisikos einsehbar sind (14).

Splenektomie als therapeutische Maßnahme

Die Milzentfernung ist bei Lymphogranulomatosekranken nicht nur vom diagnostischen, sondern auch vom therapeutischen Aspekt her vertretbar.

Mit der Splenektomie wird kausal ein möglicherweise infiltriertes Organ und damit ein potentieller Streuherd beseitigt (166, 41, 121, 116, 189). Die Milz wird heute allgemein als häufigster Ausgangsort einer hämatogenen abdominellen Streuung betrachtet; diese Hypothese stützt sich zum einen auf die klinische Erfahrung, daß ein Leberbefall ohne gleichzeitige Milzbeteiligung ebenso wie ein isolierter Befall abdomineller Lymphknoten sehr selten ist (41, 116, 189), zum anderen auf die Beobachtung, daß in infiltrierten Milzen weit mehr Gefäßeinbrüche als in Lymphknoten nachweisbar sind (41). Fischer (89) konnte in 6 von 32 befallenen Organen einen Einbruch der Lymphogranulomatose in große Venen feststellen.

Die Splenektomie wird deshalb als vorbeugende Maßnahme gegen eine von der Milz ausgehende Krankheitsdisseminierung gefordert.

Mit der Splenektomie entfällt die Notwendigkeit einer prophylaktischen oder therapeutischen Milzbestrahlung und die damit verbundene Gefahr einer strahlenbedingten Schädigung des linken oberen Nierenpols und der unteren Lungenabschnitte (121, 166, 41, 189).

Wiederholt wurde auf eine verbesserte hämatologische Toleranz einer Radio- oder Chemotherapie nach Milzexstirpation hingewiesen (121, 66, 166, 116, 189, 41). Wie Salzman (226) anhand vergleichender Beobachtungen an je 50 splenektomierten und nicht-splenektomierten Hodgkin-Patienten feststellen konnte, wird durch eine Milzentfernung die gefürchtete Leuko- und Thrombopenie, die zum Abbruch der Therapie zwingen kann, signifikant abgeschwächt, so daß ein aggressives Behandlungsschema konsequenter durchführbar ist.

Kommt es infolge eines Hyperspleniesyndroms zu einer Pancytopenie im peripheren Blut, stellt die Splenektomie eine kausale Therapiemaßnahme dar. In vielen Fällen können mit Hilfe der nun wieder möglichen Strahlen- oder Chemotherapie Remissionen erzielt werden. Unter diesem speziellen Aspekt kann selbst im Stadium IV einer Lymphogranulomatose die Milzexstirpation indiziert sein, um die Patienten auf diese Weise in einen Behandlungsfähigen Zustand zu bringen (189, 116, 121).

Die entscheidende Frage, ob eine Splenektomie - abgesehen von diesen positiven Einzeleffekten - die Prognose des M.Hodgkin günstig beeinflusst, kann zur Zeit noch nicht endgültig beantwortet werden. Immerhin stellte Donaldson (70) fünf Jahre nach Diagnosestellung bei Patienten mit einer explorativen Laparotomie eine signifikant größere Rezidivfreiheit fest als bei Patienten mit klinisch diagnostiziertem Stadium (82 % versus 50 %).

Vorteile und Risiken der Splenektomie bei Lymphogranulomatose

Bei der Indikationsstellung zur Splenektomie muß im Einzelfall entschieden werden, ob die Vorteile der genauen Diagnose und der umstrittene therapeutische Gewinn das unmittelbare und mittelbare Risiko des Eingriffs rechtfertigen. Bei einer Nutzen-Risiko-Analyse muß die Häufigkeit intra- und postoperativer Komplikationen, sowie die nach Splenektomie möglicherweise erhöhte Infektionsanfälligkeit berücksichtigt werden.

Die Operationsmortalität wird in großen Sammelstatistiken mit weniger als 1 % angegeben (41, 189, 116). Die Inzidenz postoperativer Komplikationen liegt je nach Strenge des Bewertungsmaßstabes zwischen 4 und 33 % (259, 82, 189). In einer Übersicht von 797 Patienten (41) wurde eine durchschnittliche Komplikationsrate von 10,5 % ermittelt, die damit etwas höher als nach Splenektomie bei nicht malignen Grunderkrankungen liegt.

Das Risiko schwerer Postsplenektomie-Infektionen bestimmt in erster Linie die Diskussion um die Verhältnismäßigkeit der Milzentfernung bei M.Hodgkin. Der Einfluß der Splenektomie auf die Infektionshäufigkeit ist schwierig festzustellen, da auch andere Faktoren, wie die Aktivität der Grunderkrankung und die Intensität der vorangegangenen Therapie eine wichtige Rolle spielen.

Es bestehen jedoch triftige Gründe zu der Annahme, daß die Milzentfernung per se selektiv zu einem gehäuften Auftreten von Infektionen führt, die durch Pneumokokken verursacht werden. Es ist bekannt, daß die Sepsisfälle nichtsplenektomierter Lymphom-Patienten, die meist im Endstadium der Erkrankung und bei Granulocytopenie vermehrt vorkommen, durch einen hohen Anteil pyogener und gramnegativer Erreger charakterisiert sind, während an den typischen Postsplenektomie-Infektionen in einem hohen Prozentsatz Pneumokokken beteiligt sind (74).

Köglmeier (144) verglich in einer Literaturübersicht die Inzidenz von Pneumokokkeninfektionen bei M.Hodgkin-Kranken mit und ohne Milzexstirpation; er stellte fest, daß nur einer von 60 nichtsplenektomierten, jedoch 12 von 239 splenektomierten Patienten (6,5%) erkrankten. Diese offensichtlich auf die Asplenie zurückführbare Erhöhung der Infektionshäufigkeit konnte nur für Pneumokokken, nicht jedoch für andere Erreger nachgewiesen werden.

Die gesamte Infektionsmorbidity beträgt nach explorativer Laparotomie mit Splenektomie einer Sammelstatistik von 616 Fällen zufolge etwa 5,4 % (144). Desser (74) berichtete, daß

nach 1770 Milzentfernungen in 26 Fällen schwere Infektionen auftraten, die bei 6 Patienten einen tödlichen Ausgang hatten. Dies entspricht einer Morbidität von 1,4 % und einer Mortalität von 0,5 %.

In der Stanford-Serie mit mehr als 200 Splenektomien wurden 4 nicht fatale Pneumokokkeninfektionen und eine fatale Hämophilus-Sepsis beobachtet (119). Besonders gefährdet scheinen, wie bei allen Operationsindikationen, pädiatrische Patienten zu sein (41, 189, 74); bei Erwachsenen liegt die Infektionsrate dagegen wahrscheinlich unter 1 % (41).

Diese Daten verdeutlichen, daß der M.Hodgkin kein wesentlich höheres Risiko von Postsplenektomie-Infektionen in sich trägt als andere nicht maligne Grunderkrankungen. Dagegen scheint die Anfälligkeit für virale Infektionen (Herpes zoster) nach Milzentfernung ausschließlich bei Lymphompatienten anzusteigen (siehe Kapitel 4.8.4.).

Therapeutische und diagnostische Alternativen zur Splenektomie

Bei keinem anderen hämatologischen Grundleiden wird so intensiv nach Alternativen zur Splenektomie geforscht wie bei der Lymphogranulomatose.

Die Isotopenuntersuchungen können aufgrund ihrer geringen Treffsicherheit den diagnostischen Wert der histologischen Milzuntersuchung nicht ersetzen, höchstens ergänzen. Die transperitoneale Blindpunktion der Milz, wie sie von manchen Autoren vorgeschlagen wird, ist in hohem Maße vom Zufall abhängig und stellt somit keine diagnostische Bereicherung dar (121, 116).

Etwas zuverlässiger dürfte eine Biopsie sein, die unter der Sichtkontrolle einer Laparoskopie durchgeführt wird und vor allem für Kinder unter fünf Jahren als diagnostische Alternative zur Milzentfernung empfohlen wird (207); auch diese Methode enthält eine starke zufällige Komponente, da der Chirurg häufig nicht in der Lage ist, diffuse oder tief gelegene knotige Infiltrate zu erkennen und zu biopsieren.

Angesichts des Dilemmas, daß eine histologische Untersuchung von Milzgewebe zum Ausschluß eines Befalls mit Lymphomzellen offensichtlich unumgänglich ist, eine totale Splenektomie aber andererseits mit gewissen Risiken belastet ist, machte Dearth (70) im Jahr 1978 als erster den interessanten Vorschlag, eine partielle Splenektomie vorzunehmen. Diese führt jedoch nach eigenen Untersuchungen des Autors nicht in allen Fällen zur Entdeckung eines äußerlich unsichtbaren Milzbefalls, da bei etwa 12 % der am Krankheitsprozeß beteiligten Organe die Infiltration auf einen eng begrenzten Bereich der Milz beschränkt ist, der durch eine partielle Splenektomie nicht unbedingt erfaßt werden würde. Aufgrund dieser hohen falschnegativen Rate ist diese Alternative als routinemäßig anwendbare diagnostische Maßnahme nach Meinung von Dearth nicht vertretbar. In einer neueren Arbeit aus dem Jahr 1982 empfiehlt Roth (218) eine Hemisplenektomie oder 2/3-Resektion bei makroskopischem Nichtbefall der Gesamtmilz und intraoperativ mikroskopischem Ausschluß einer Beteiligung des resezierten Anteils. Dabei sollte möglichst der obere Pol erhalten werden, da einerseits das operative Vorgehen weniger schwierig und risikoärmer (Gefahr der Magenwandverletzung) sein soll, andererseits der verbleibende Milzrest unter weitgehender Belassung der oberen Polaufhängung aus dem Bestrahlungsfeld der Niere entfernt werden kann.

Erfolgversprechender scheint das von Dearth ausgearbeitete Konzept einer "progressive staging laparotomy": In einer ersten Laparotomie wird nach Inspektion des Bauchraums lediglich biopisches Material aus verschiedenen Lymphknotenstationen und der Leber entnommen, die Milz jedoch belassen. Die histologischen Befunde bilden dann die Entscheidungsgrundlage für das weitere therapeutische Vorgehen und bestimmen die Notwendigkeit einer sekundär durchzuführenden Splenektomie.

Als risikoärmere therapeutische Alternative zur Splenektomie wurde bis vor wenigen Jahren die Milzbestrahlung propagiert

(202, 41, 14). Die Radiotherapie führt zu einer signifikanten Atrophie des Organs, scheint aber - entgegen früherer Hoffnungen - keine Gewähr für eine spätere Rezidivfreiheit zu bieten; auch nach ausreichender Bestrahlung mit 4000 bis 5000 rad bleiben in etwa 4 % der Fälle noch Restinfiltrationen zurück, die eventuell später zum Ausgangspunkt einer hämatogenen Streuung werden können (222).

Als histologische Reaktion kommt es zu charakteristischen Veränderungen des Milzgewebes (Fibrosierung, Gefäßwandverdickung, Verlust der roten Pulpa), die mit einer szintigraphisch feststellbaren Verminderung der retikuloendothelialen Aktivität einhergehen.

Bei starker Einschränkung der lienalen Abwehrfunktion durch eine strahleninduzierte Milzatrophy können, wie nach einer totalen Splenektomie, schwere Infektionen von typischem OPSI-Charakter auftreten (202, 67). Die Milzbestrahlung scheint demnach "nicht die benigne Alternative zur Splenektomie zu sein, die man früher in ihr vermutete" (Dearth), da sie weder spätere Rezidive zu verhindern, noch die Infektionsgefahr zu bannen vermag.

Als geeigneter Ersatz für die primäre Splenektomie wurde von Calavrezos (41) die sog. postprimäre explorative Laparotomie propagiert, die erst im Anschluß an die erste Behandlungsserie vorgenommen wird. Bei Verzicht auf eine primär vor Therapiebeginn durchgeführte Laparotomie bleibt Zeit, die Indikation für diesen Eingriff vom weiteren Verlauf der Erkrankung und vom Therapieerfolg abhängig zu machen. Auf diese Weise kann der Handlungsspielraum den besonderen Risiken des Patienten genauer angepaßt werden.

Bei fortbestehender Unsicherheit über die Ausbreitung und das Behandlungsergebnis wird sekundär die chirurgische Ausbreitungsdiagnostik angeschlossen. Wird durch den Eingriff ein vorher nicht diagnostizierter abdomineller Befall aufgedeckt, so kann die Entscheidung zur Fortsetzung der Therapie getroffen werden; bei negativer Laparotomie wird man sich zur Beendigung der Behandlung entschließen. So bleibt auch dem postprimären Eingriff

der Entscheidungsvorteil wie bei der primären Laparotomie erhalten.

5.1.3.4. Non-Hodgkin-Lymphome

Im Gegensatz zur Lymphogranulomatose wird die Indikation zur Milzentfernung bei den Non-Hodgkin-Lymphomen (Lymphosarkom, Retikulosarkom, großfollikuläres Lymphoblastom. Brill-Summers etc.) wesentlich zurückhaltender gehandhabt. Das liegt vor allem daran, daß die Variationsbreite der Symptomatik und der Ausbreitung eine uniforme therapeutische Maßnahme wie die Splenektomie ebenso wenig rechtfertigt wie der unterschiedliche Krankheitsverlauf (150). Von manchen Autoren wird dennoch generell eine explorative Laparotomie mit Milzexstirpation als Voraussetzung für eine optimale Therapieplanung propagiert (166). In den seltenen Fällen, bei denen der Prozeß primär auf die Milz beschränkt ist, kann die Grundkrankheit durch eine Entfernung des Organs kurativ behandelt werden. Pancytopenien, die häufig als Folge einer ausgeprägten Splenomegalie (vor allem im Verlauf der sog. Haarzell-Leukämie) auftreten, machen manchmal eine Splenektomie erforderlich (150, 289).

Zusammenfassung

Von den verschiedenen Formen der primären Leukopenie sprechen einige (zyklische Neutropenie, Felty-Syndrom) sehr gut auf die therapeutische Maßnahme einer Splenektomie an; bei anderen (autoimmunologisch bedingte Leukopenien, Panmyelopathie) ist eine Milzentfernung nur sinnvoll, wenn eine erhöhte lienale Sequestrationstätigkeit festgestellt wird.

Bei der CML kann durch eine Splenektomie eventuell der Beginn des Blastenschubs verzögert werden.

Für Lymphom-Patienten wird eine diagnostische Milzentfernung empfohlen, wenn sich aus dem histologischen Nachweis eines Milzbefalls therapeutische Konsequenzen ergeben würden

(v.a. Stadien I, II, IIIA). Als therapeutische Vorteile der Splenektomie gelten die Ausschaltung eines potentiellen Streuherdes, die Beseitigung von lienal bedingten Cytopenien und eine bessere Toleranz von Radio- und Chemotherapien.

5.1.4. Hypersplenismus

Das Hypersplenie-Syndrom wurde bereits bei verschiedenen Krankheitsbildern angesprochen. Es tritt selten ohne erkennbare Ursache auf; meistens entsteht es sekundär als Begleitphänomen einer durch Systemerkrankungen bedingten Splenomegalie (z.B. bei myeloproliferativen Erkrankungen, malignen Lymphomen, Stoffwechselerkrankungen oder chronischen Infektionskrankheiten wie TBC und Malaria), als Folge einer portalen Hypertension oder einer isolierten Milzerkrankung (Hämangiom, Abszeß) (100, 121, 66).

Definitionsgemäß ist der Hypersplenismus durch drei Kriterien charakterisiert (100, 121, 66, 64):

- Vorliegen einer Splenomegalie beliebiger Ätiologie als notwendige pathogenetische Voraussetzung
- Periphere Blutzellverminderung (Anämie, Thrombocytopenie, Leukopenie) mit reaktiver Hyperplasie des Knochenmarks
- Korrigierbarkeit der Cytopenien durch eine Splenektomie.

Als weitere fakultative Symptome des Hypersplenie-Syndroms finden sich meistens ein erhöhtes Herzzeitvolumen, eine vergrößerte Pulsamplitude, ein verminderter peripherer Gefäßwiderstand (wahrscheinlich als Folge einer kutanen Vasodilatation bei erhöhtem Metabolismus und gesteigerter Wärmeproduktion) und eine erhöhte Albuminsyntheserate durch die Leber (vermutlich als Reaktion auf einen Abfall des onkotischen Drucks infolge einer Vermehrung des Plasmavolumens) (136).

Die periphere Cytopenie kann auf drei verschiedene pathogenetische Mechanismen zurückgeführt werden:

- Eine Vermehrung des Plasmavolumens. Sie führt auch bei normaler absoluter Zellzahl zu einer relativen Cytopenie und scheint vor allem an der Entstehung der Anämie beteiligt zu sein (122). Die Plasmavermehrung, die bei den meisten Patienten mit Hypersplenie-Syndrom nachweisbar ist, wird heute damit erklärt, daß es durch den erhöhten Blutpool in der vergrößerten Milz zu einem relativen Volumenmangel kommt, der reaktiv über die Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems zu einer Natrium- und Wasserretention führt.
- Eine gesteigerte Blutzellspeicherung. Beim Hypersplenisismus ist das Volumen der roten Milzpulpa auf Kosten der weißen Pulpa erheblich vermehrt, wobei besonders das Pulpastrangsystem mit der langsamen Zirkulationskomponente und die Zahl der phagocytierenden Retikulumzellen zunimmt (166, 136). Die Gesamtlänge der Milzsinus kann bei gleichzeitiger Verkleinerung des mittleren Lumendurchmessers von normalerweise 88 km auf 1200 km ansteigen.
 Durch diese anatomischen Veränderungen verlangsamt sich die Fließgeschwindigkeit des Blutes; der Blutzustrom zur Milz nimmt stark zu, während sich das spezifische Milzminutenvolumen auf ein Fünftel der Norm reduziert (136).
 Die erweiterten Filtrationsräume ermöglichen eine Zunahme des Blutzellpools auf das vier- bis sechsfache. Die vergrößerte Milz kann dadurch bis zu 40 % der zirkulierenden Erythrocyten und 80 bis 90 % der gesamten Thrombocyten speichern, während ein normales Organ nur etwa 40 % der Blutplättchen und eine vernachlässigbare Menge an roten Blutkörperchen aufnimmt (166, 136, 13). Wahrscheinlich steigt auch der Granulocytenpool erheblich an (166, 13).
- Ein vermehrter Zellabbau. Durch die verlangsamte Zirkulation und die verlängerte Passagezeit kommt es zu einem raschen Verbrauch freier Glukose. Die Verschlechterung des metabolischen Milieus führt zu einer Membranschädigung der Erythrocyten. Die dadurch bedingte Beeinträchtigung ihrer Fließeigenschaften erhöht die Neigung zur erythrocytären Stase und damit das

Risiko, bei diesem "metabolischem Streß" einer frühzeitigen Hämolyse und Phagocytose zu unterliegen (100, 166, 136). Der Mechanismus einer vermehrten Zelledstruktion scheint nur bei den Erythrocyten eine Rolle zu spielen, während die Lebensdauer der Thrombocyten auch bei ausgeprägter Verminderung der Zellzahl normal oder nur leicht verkürzt ist (100, 13).

Die Diagnose des Hypersplenie-Syndroms wird aufgrund der beiden Hauptsymptome (Milzvergrößerung, Cytopenie) gestellt und mit Hilfe biokinetischer Studien (Überlebenszeit und Abbauort der Erythrocyten) gesichert. Häufig ist trotz erheblicher Splenomegalie und trotz isotopendiagnostisch nachgewiesener lienaler Zellsequestration die periphere Zellverminderung nicht stark ausgeprägt, da die hämatopoetische Aktivität des Knochenmarks kompensatorisch erhöht werden kann.

Nur wenn deutliche hämatologische Manifestationen des Hypersplenismus (Anämie, Blutungsneigung) vorhanden sind, kann eine operative Milzentfernung erforderlich sein. Eine weitere Indikation zur Splenektomie ist gegeben, wenn bei starker Milzvergrößerung die Gefahr einer spontanen Ruptur besteht oder erhebliche Verdrängungserscheinungen auftreten (100, 121, 66, 166).

Als therapeutische Alternative wurde vorgeschlagen, die gesteigerte Aktivität einer Hyperspleniemilz durch Drosselung der Blutzufuhr zu dämpfen. Witte (310, 302) gelang es bereits, bei einigen Patienten mit Leberzirrhose und Splenomegalie durch eine Ligatur der Milzarterie eine weitgehende Normalisierung der peripheren Cytopenie zu erreichen. Der selbe Effekt konnte durch eine Milzarterienembolisierung mit Hilfe eines transfemoral eingeführten Ballons erzielt werden. Diese nicht invasive Methode könnte vor allem bei Patienten, die aufgrund ihres Allgemeinzustandes operationsunfähig sind, zur Behandlung eines Hypersplenie-Syndroms eingesetzt werden.

Allerdings liegen noch keine Langzeitergebnisse vor, die eine Beurteilung dieser alternativen Therapiemöglichkeit erlauben würden.

5.2. Splenektomie als immunsuppressive Maßnahme

Die Entfernung der Milz als wichtiges Antikörper-produzierendes Organ hat nicht nur negative Konsequenzen für den Immunstatus, sondern kann bei entsprechenden immunpathologisch begründbaren Erkrankungen auch positive Auswirkungen zeigen.

Dies gilt vor allem für bestimmte hämatologische Krankheiten, an deren Pathogenese die Milz nicht nur als Abbauort beschädigter Blutzellen, sondern auch als Syntheseort von Autoantikörpern mitwirken kann (ITP, autoimmunhämolytische Anämien, Felty-Syndrom). Bei anderen Krankheitsbildern ist die Milz wahrscheinlich pathogenetisch ausschließlich auf immunologischen Weg beteiligt.

5.2.1. Nierentransplantation

Der Wert der Splenektomie als unterstützende Maßnahme bei der Nierentransplantation ist heftig umstritten: In zahlreichen retrospektiven Analysen konnte gezeigt werden, daß durch eine der Organübertragung vorangehende Milzentfernung die Überlebenszeit von Transplantaten signifikant verlängert werden kann (93, 235, 140). Andere Transplantationsgruppen konnten jedoch keinerlei Effekt der Splenektomie auf den Zeitpunkt der Abstoßungsreaktion beobachten (93, 235).

Fryd (93) stellte in einer prospektiven randomisierten Studie fest, daß die zwei-Jahres-Überlebensrate von Nierentransplantaten in einer Gruppe von 147 splenektomierten Patienten höher war als in einem Kollektiv von 142 nichtsplenektomierten Transplantatempfängern (72 % versus 62 %). Dieser positive Effekt zeigte sich sowohl bei der Übertragung von Leichenorganen

(53 % versus 43 %), als auch bei der Übertragung von HLA-identischen Geschwisternieren (100 % versus 93 %).

Eine Splenektomie, die einige Wochen vor der Transplantation durchgeführt wurde, schien die funktionelle Überlebensrate der verpflanzten Organe günstiger zu beeinflussen als eine simultane Splenektomie (79 % versus 68 %). Ähnliche Beobachtungen wurden auch von Kauffman (140) und Schulak (235) anhand kleinerer Fallzahlen berichtet.

Ein weiterer positiver Effekt der Milzentfernung soll in einer besseren Verträglichkeit von immunsuppressiven Therapien bestehen. Da durch die Abschwächung der leukopenischen Reaktion eine höher dosierte Azathioprin-Therapie möglich ist, können Abstoßungsreaktionen wirkungsvoller bekämpft werden (93, 235, 140).

Die Kehrseite der immunsuppressiven Wirkung der Splenektomie ist die Erhöhung der Infektionsgefahr. Das stärkste Infektionsrisiko tragen offensichtlich diejenigen Patienten, die wegen einer Abstoßungskrise einer aggressiven immunsuppressiven Behandlung unterzogen werden müssen. Köglmeier (144) errechnete in einer Zusammenstellung von 676 Fällen bei asplenischen Transplantatempfängern eine Infektionshäufigkeit von 4,7 %; dagegen erlitten von 223 nichtsplenektomierten Patienten nur zwei (0,9 %) schwere Infektionen.

Es liegt im Ermessen des behandelnden Arztes, ob das erhöhte Infektionsrisiko durch die umstrittenen positiven Aspekte der Splenektomie aufgewogen wird. Wenn die Entscheidung für eine Milzexstirpation fällt, sollte die Operation auf jeden Fall einige Wochen vor der Transplantation durchgeführt werden und von einer prophylaktischen Nachbehandlung mit Antibiotika gefolgt sein (93).

In einer neueren Serie von 147 Nierentransplantierten, die nach der Splenektomie eine Penizillin- oder Sulfonamidprophylaxe erhielten, traten nur zwei nicht-fatale Pneumonien und kein einziger Sepsisfall auf (93).

5.2.2. Lebererkrankungen

In über 95 % der Fälle sind Hepatitiden und Zirrhosen mit einer Splenomegalie und/oder einer Störung der lienalen Filterfunktion vergesellschaftet (107). Nachdem experimentelle Untersuchungen zeigten, daß sich bei milzexstirpierten Ratten eine durch Thioacetamid induzierte Leberzirrhose langsamer entwickelt, wurde die Splenektomie auch beim Menschen empfohlen, um das Fortschreiten einer Hepatopathie zu verzögern.

Verschiedene Autoren haben berichtet, daß eine Milzentfernung bei Patienten mit chronisch-aggressiven Hepatitiden zu einer Besserung der Leberfunktion und des histologischen Befundes führt (272, 289, 107). Eine Normalisierung der biochemischen Leberwerte soll bei etwa 2/3 der Kranken nachweisbar sein (272).

Auch bei subakuten Hepatitiden oder Leberentzündungen mit beginnendem zirrhotischen Umbau kann durch eine Splenektomie häufig eine Besserung des Krankheitsbildes erzielt werden (107).

Da für die Hepatitis heute ein autoimmunologischer Mechanismus diskutiert wird, erscheint es möglich, daß die positive Wirkung der Milzexstirpation auf einer Immunsuppression (107) oder auf dem Wegfall eines Antikörper-produzierenden Organs beruht (289). Die Indikation zur Splenektomie ist vor allem dann gegeben, wenn eine Hepatitis mit einer starken Hämolyse oder einem Hypersplenie-Syndrom einhergeht (272).

5.2.3. Idiopathische Lungsiderose

Das seltene Krankheitsbild der idiopathischen Lungsiderose, bei dem ein Austritt von Erythrocyten aus kleinen Gefäßen in das Lungengewebe stattfindet, führt zu schweren Eisenmangelanämien. Die Krankheit beginnt bereits im Kindesalter und resultiert in einer braunen Induration der Lunge, wobei die angehäuften Eisenmenge auf das zehnfache der Norm erhöht sein kann.

Durch eine Splenektomie ist es häufig möglich, den Prozeß aufzuhalten oder sogar rückgängig zu machen (272). Bei 16 von Stürmer (289) gesammelten Fällen wurde nach einer Milzexstirpation eine Besserung des Lungenbefundes und eine Milderung der hämolytischen Krisen beschrieben.

Es ist noch unklar, auf welche Weise die Milzentfernung auf das Krankheitsgeschehen einwirkt. In der Pathogenese der idiopathischen Lungensiderose spielen nach neuesten Erkenntnissen Antigen-Antikörper-Prozesse an der Kapillarwand (mit besonderer Prädisposition der Lungenstrombahn) eine Schlüsselrolle; ist deshalb wahrscheinlich, daß die therapeutische Wirkung der Splenektomie auf immunologischen Mechanismen beruht (289).

Zusammenfassung:

Bei Nierentransplantationen wird eine vorangehende Splenektomie empfohlen, um die Überlebenszeit der Transplantate zu verlängern und die Toleranz von Cytostatika zu verbessern.

Der Krankheitsprozeß von chronischen und subakuten Hepatitiden soll ebenso wie der Verlauf von idiopathischen Lungensiderosen durch eine Milzentfernung günstig beeinflußt werden.

5.3. Isolierte Milzerkrankungen

Cysten der Milz sind relativ selten. Ihr Anteil an den Indikationen zur Splenektomie wird mit 0,3 bis 0,5 % angegeben (121). Pathologisch-anatomisch lassen sie sich in nicht parasitäre und parasitäre Formen einteilen. Bei der ersten Gruppe werden nach der Klassifikation von Matti primäre echte Cysten, die mit Endothel ausgekleidet sind (Lymphocysten, seröse Cysten, Epidermoidcysten) unterschieden von den sekundären Pseudocysten, die histologisch eine bindegewebige Wandschichtung aufweisen.

Zur Entwicklung von falschen Cysten führen Infarkte, Gefäßerkkrankungen, Thrombosen der V. lienalis, vor allem aber Milzrupturen, bei denen es zu einer Blutung in das Organ und/oder in die in-

takte Kapsel kommt (150, 121). Im Weltschrifttum wurden bis 1979 etwa 600 nicht parasitäre, gutartige (davon 3/4 posttraumatische) Cysten beschrieben.

Parasitäre Cysten werden meist durch Echinokokken verursacht. In einem Kollektiv von 2 400 Patienten mit einem Echinokokkenbefall wurden in 39 Fällen (1,9 %) Milzcysten festgestellt (121).

Die Symptome sind uncharakteristisch und meist Folge von Verdrängungserscheinungen. In über 50 % der Fälle wird zufällig ein Tumor im linken Ober- bis Mittelbauch getastet. Zur weiteren Differenzierung sind röntgendiagnostische Maßnahmen angezeigt (150).

Bei ausgeprägter Splenomegalie ist eine Milzentfernung manchmal unumgänglich. Handelt es sich jedoch um Cysten oder solide Organveränderungen, bei denen sich eine Kapsel gebildet hat oder nur einzelne Milzsegmente befallen sind, können häufig Enukeationen oder Teilresektionen vorgenommen werden (121, 202, 218)..

Angeborene oder erworbene arteriovenöse Fisteln der Milz kommen selten vor und sind nur dann von klinischer Bedeutung, wenn eine Splenomegalie mit Blutbildveränderungen oder eine portale Hypertension besteht. Die Diagnose läßt sich angiographisch stellen. Bei diesem Krankheitsbild stellt die Splenektomie die Therapie der Wahl dar (150, 66).

Die häufigeren Aneurysmen der Milzarterie liegen meist extralienal an typischen Prädilektionsstellen. Sie sind vor allem bei Multiparae anzutreffen. In schweren Fällen kann es zur Ruptur des Aneurysmas mit lebensbedrohlichem Schock kommen. Dieses Ereignis tritt vornehmlich bei Frauen in der Gravidität auf und hat eine Letalität von über 50 % (121). Das Risiko der Ruptur macht eine chirurgische Intervention häufig unumgänglich.

Während früher die operative Behandlung in einer totalen Splenektomie bestand, werden heute organerhaltende Operationsverfahren empfohlen: Aneurysmen des Milzarterienstammes können durch Resektion mit anschließender End- zu Endanastomose beseitigt

werden. Die temporäre Ligatur der Milzarterie verursacht meist keinerlei klinischen Symptome, da die Blutversorgung der Milz in der Regel durch zahlreiche intrapankreatische Anastomosen und durch die Aa. gastricae breves gewährleistet ist.

Aneurysmen der Milzarterienäste sind durch mehrfache Ligaturen wirkungsvoll zu behandeln; auch hier sind keine klinischen Konsequenzen zu erwarten, da die Vaskularisierung der Milz durch intralienale Anastomosen gesichert sein soll. Die Entfernung eines distalen Aneurysmas macht die Resektion des betroffenen Gefäßes erforderlich.

Bei diesen therapeutischen Maßnahmen handelt es sich um echte berge Alternativen zur Splenektomie, die wahrscheinlich in Zukunft die bisher übliche Milzexstirpation bei Aneurysmen ablösen werden (146).

Lageanomalien der Milz (Wandermilz) bleiben meistens lange Zeit unbemerkt. Isolierte Verlagerungen der Milz werden bei congenitalen Zwerchfellhernien und bei erworbenen Zwerchfellrupturen beobachtet. Ebenso wie bei der gastrolienalen Zwerchfellinterposition sind die klinischen Symptome (Atembeschwerden, Schluckstörungen) so uncharakteristisch, daß die Diagnose oft verfehlt wird, bis es durch eine Torsion des Gefäßstiels zur dramatischen Symptomatik des akuten Abdomens kommt. Bei den genannten Krankheitsbildern gilt eine Splenektomie als indiziert (66).

Das selten vorkommende primäre Milzsarkom tritt in jedem Lebensalter auf und hat keine typische Symptomatik. Die Diagnose wird in der Regel aufgrund der histologischen Untersuchung des entfernten Milztumors gestellt. Die therapeutischen Erfolge der Splenektomie und der Nachbestrahlung sind unsicher, da zum Zeitpunkt der Operation meistens schon eine ausgedehnte Metastasierung besteht (150, 272).

Entzündliche Milzerkrankungen stellen im allgemeinen eine Kontraindikation zur Splenektomie dar. Nur ein persistierender "Milztumor", wie er für Malaria, Leishmaniose oder Bilharziose typisch

ist, sollte entfernt werden, wenn er zur Entwicklung eines Hyper-splenie-Syndroms führt (272). Bei bestimmten Infektionen (Mononukleose, Malaria) ist das Milzparenchym so zerreilich, daß eine spontane Ruptur eintreten kann, die unter Umständen eine Splenektomie erforderlich macht (66).

5.4. Chirurgische Indikationen

5.4.1. Portale Hypertension

Der portalen Hypertension liegt eine Behinderung im Abstrombereich der Pfortader zugrunde, die prä-, intra- oder posthepatisch lokalisiert sein kann.

Der Pfortaderhochdruck des Kindesalters wird in 75 % der Fälle durch einen prähepatischen Block verursacht. Ätiologisch handelt es sich zumeist um eine Pfortaderthrombose oder eine sich in die Portalvene hineinentwickelnde Milzvenenthrombose, die durch pyogene Nabelveneninfektionen mit Beteiligung der Umbilikalvenen oder durch congenitale Gefäßanomalien (berschieende Obliteration der Nabelvene bzw. des Ductus venosus, kavernöse Transformation der Milzvene) hervorgerufen wird (100, 150, 121, 66).

Intrahepatische Obstruktionen werden bei Kindern selten beobachtet und sind hier in der Regel durch Gallengangsmibildungen, postnekrotische Zirrhosen, Galaktosämie, M. Wilson oder eine cystische Fibrose verursacht (100).

Beim Erwachsenen sind es überwiegend intrahepatisch gelegene Abflubehinderungen, die zu einer Druckerhöhung im Pfortadersystem führen und zumeist im Gefolge einer alkoholbedingten Leberzirrhose auftreten. Prhepatische Obstruktionen (als Residualzustände stumpfer Bauchtraumen oder als Begleiterscheinung entzündlicher Bauchprozesse) sind ebenso selten wie posthepatische Abfluhindernisse, die sich als Folge einer spontanen Leber- oder Hohlvenenthrombose, eines kardiogen bedingten Blutrckstaus oder einer tumorbedingten

Veneneinengung entwickeln können (100, 150, 66).

Klinisch ist die portale Hypertension durch die Symptomtrias Ösophagusvarizen-Splenomegalie (oft in Verbindung mit einem Hypersplenie-Syndrom) -Aszites gekennzeichnet. Vor allem im Kindesalter wird die Diagnose meistens erst dann gestellt, wenn es bereits zu schweren Blutungen aus Ösophagus- und Magenvarizen gekommen ist.

Angesichts der häufig stark ausgeprägten Splenomegalie wurde früher zur Therapie des Pfortaderhochdrucks in Unkenntnis der Ursache oft die Milz entfernt. So wurden noch vor zehn Jahren etwa 8 % aller Splenektomien zur Behandlung einer portalen Hypertension durchgeführt (100).

Heute gilt die Milzexstirpation als alleinige therapeutische Maßnahme aus verschiedenen Gründen als kontraindiziert: Einerseits kann durch die Verringerung des portalen Zuflusses nur eine kurzfristige Senkung des Drucks erreicht werden, so daß bei 50 bis 70 % der Splenektomierten Rezidivblutungen auftreten (66), andererseits wird durch die Entfernung der Milz die Möglichkeit verbaut, einen später eventuell notwendigen splenorenalen Shunt anzulegen.

Ein weiteres Argument betrifft die Gefahr der Postsplenektomie-Infektionen, an denen immerhin rund 10 % der wegen eines Pfortaderhochdrucks splenektomierten Kinder erkranken (144). Dabei scheint das Infektionsrisiko bei Patienten mit Hepatitis oder Systemerkrankungen höher zu liegen als bei Patienten ohne schwere Grundleiden (83).

Zur Drucksenkung im portalen System gelten heute die verschiedenen Shuntoperationen (vor allem spleno-renale, cavo-mesenteriale, cavo-splenale Anastomosen) als Therapie der Wahl, wobei eine gleichzeitige Splenektomie zur sofortigen Beseitigung eines Hypersplenie-Syndroms sinnvoll sein kann (150, 121, 272, 66, 19).

Durch das Anlegen eines Shunts wird zwar die Blutungsgefahr erheblich reduziert (Rezidivquote 5 bis 10 %), doch kann es je nach

Operationstyp zu verschiedenen schwerwiegenden Komplikationen (Enzephalopathie, Entwicklung von Kollateralen) kommen (19). Als alternative oder ergänzende Behandlungsmaßnahme werden Sperroperationen, Varizenverödungen oder Antirefluxplastiken empfohlen. Gute Therapieerfolge können auch mit einer Ligatur der Milzarterie erreicht werden (302, 122).

Ausgehend von der Beobachtung, daß sich bei Patienten mit Pfortaderhochdruck im Laufe der Zeit gelegentlich kräftige spontane Kollateralen bilden, die den Milzhilus mit den retroperitonealen Venen verbinden, wurde die Methode der "transdiaphragmalen intra-thorakalen Milztransposition" entwickelt mit dem Ziel, Kollateralanschlüsse an das obere Cavasystem zu induzieren (66, 19). Als Variante dieser Technik kann auch nur der obere Milzpol in eine Zwerchfellücke eingenäht werden.

Über die subkutane Milzverlagerung, die ebenfalls über die Entwicklung von Kollateralen zu einer Drucksenkung im Pfortadersystem führen soll und bereits im Jahre 1933 erfolgreich im Tierversuch erprobt wurde, berichtete kürzlich Bengmark (17) anhand von elf operierten Patienten.

Als Routineeingriff dürften die Transpositionsmethoden keine Bedeutung gewinnen; sie sind jedoch zu erwägen, wenn ein behandlungsbedürftiger Hypersplenismus vorliegt und die Voraussetzungen für die Operation günstig sind (19).

Als alleiniger und kurativer Eingriff ist die Splenektomie nur gerechtfertigt bei den sehr selten vorkommenden hilusnahen Milzvenenstenosen, die einen regionalen lienalen Hochdruck hervorrufen können (19). Es besteht jedoch in derartigen Fällen zumeist keine therapiebedürftige Ösophagusvarizenbildung, da die V. coronaria ventriculi in der Regel ausreichend drainieren kann (66).

5.4.2. Milzruptur

(Siehe Kapitel 6)

6. DIE MILZRUPTUR UND IHRE BEHANDLUNGSMÖGLICHKEITEN

6.1. Häufigkeit und Ätiologie der Milzruptur

Die traumatisch bedingte Milzruptur ist in der BRD die häufigste Indikation zur Splenektomie im Kindesalter, was großteils auf die steigende Verkehrsdichte und den hohen Anteil der Kinder an Verkehrsunfällen zurückgeführt wird (150, 121).

An den unfallbedingten stumpfen Bauchverletzungen in der BRD soll die Milz nach den Nieren gemäß einer Zusammenstellung aus dem Jahr 1979 mit etwa 14 % am zweithäufigsten beteiligt sein (121). Aus den USA wird sogar berichtet, daß eine Milzruptur die häufigste Ursache einer intraabdominellen Blutung nach einem stumpfen Bauchtrauma im Kindesalter sei (246).

Man erklärt sich die besondere Anfälligkeit der kindlichen Milz gegenüber Gewalteinwirkungen durch ihre topographische Lage zwischen der Wirbelsäule und den noch relativ elastischen Rippen einerseits, und die weiche, zerfließliche Konsistenz des Milzparenchyms andererseits (121).

Als Verletzungsursache kommen beim Kind in erster Linie Verkehrsunfälle in Frage, in zweiter Linie Stürze und Sportunfälle (150). Beim Erwachsenen sind Rupturen der Milz meist durch iatrogene Verletzungen bei Bauchoperationen bedingt: 20 bis 50 % aller Splenektomien im Erwachsenenalter werden wegen einer intraoperativen Organverletzung durchgeführt (270, 186, 39, 198, 100, 221). In einigen Zentren der USA ist die iatrogene Milzruptur die häufigste Indikation zur Milzexstirpation: Unter 5318 Splenektomien, die Buntain (39) in einer großen Statistik zusammenstellte, erfolgten 1334 (25%) wegen einer intraoperativen Verletzung des Organs.

Die Inzidenz der operationstechnisch bedingten Milzruptur beträgt bei größeren abdominellen Eingriffen etwa 0,6 % und scheint in den letzten Jahrzehnten im Steigen begriffen zu sein (221). Das größte Risiko soll bei Operationen am Colon bestehen, gefolgt von Vagotomien, Eingriffen an Magen, Pankreas und Niere (47, 198, 221). Meistens sind ältere Patienten betroffen; es wird

angenommen, daß das Milzparenchym im höheren Alter aufgrund von degenerativen vaskulären Prozessen empfindlicher gegenüber Traumen wird (47).

Die postoperative Komplikationsrate der operationstraumatisch bedingten Splenektomien (Pneumonien, Wundinfektionen, subphrenische Abszesse) soll etwa 50 % betragen und somit deutlich über der Rate bei Milzexstirpationen aus anderer Indikation liegen (186). Auch die Operationsmortalität soll nach Morgenstern (196) mit rund 15 % außerordentlich hoch sein.

Es ist deshalb von großer Bedeutung, eine intraoperative Verletzung der Milz durch prophylaktische Maßnahmen zu verhindern, was nach allgemeiner Ansicht in den allermeisten Fällen möglich sein soll. In der Regel werden die Rupturen durch direkten oder indirekten Zug an den peritonealen oder omentalen Befestigungsbändern der Milz verursacht.

Diese Bänder sollten bei jedem abdominellen Eingriff, der die Milz gefährden könnte, nach Eröffnung des Abdomens begutachtet und prophylaktisch (gegebenenfalls nach Abbinden größerer durchziehender Gefäße) durchtrennt werden, wenn eine Verletzung der Milzkapsel durch Zug möglich erscheint (47, 186). Durch diese Maßnahme könnte nach Meinung von Morgenstern, "das Milztrauma während Bauchoperationen gewöhnlich vermieden werden".

Von den bisher beschriebenen exogen (durch Unfall oder iatrogen) bedingten Milzrupturen sind die sogenannten spontanen Milzrupturen zu unterscheiden, die ohne auslösendes Ereignis und unabhängig von äußeren Einwirkungen auftreten. Es können sowohl normale wie auch pathologisch veränderte Organe betroffen sein. Eine auffallende Häufung von Rupturen gesunder Milzen besteht im letzten Drittel der Schwangerschaft, während der Geburt und im Wochenbett; es wird vermutet, daß die schwankenden Druckverhältnisse im Bauch der Graviden Störungen der Blutzirkulation am Milzhilus mit konsekutiven Kapselrissen verursachen (65). Die spontane Milzruptur bei bestimmten Infektionskrankheiten (Malaria, Typhus, Mononukleose) wird pathophysiologisch darauf zurückgeführt, daß bei immunologischer Mitreaktion des Organs

durch eine überstürzte Zellvermehrung und/oder -Schwellung innerhalb des Pulpagewebes eine intralienale Drucksteigerung entsteht, der die Widerstandskraft der Kapsel nicht standhalten kann. Rupturgefährdet sind außerdem Patienten mit Splenomegalie, portaler Hypertension, Speicherkrankheiten und leukämischen Milzinfiltraten, sowie Patienten, die unter Antikoagulantientherapie stehen (66).

6.2. Diagnostische Maßnahmen

Die Diagnose der Milzruptur wird aufgrund der Anamnese und des klinischen Erscheinungsbildes gestellt und mit Hilfe moderner technischer Untersuchungsverfahren gesichert. Zu den klassischen klinischen Symptomen gehören Druckschmerz, Abwehrspannung, Leukocytose und bei stärkerem Blutverlust Schockzeichen (39, 150, 121, 66). Als typisches und relativ spezifisches Symptom wird ein Ausstrahlen des Schmerzes in die linke Schulter beschrieben (Kehr'sches Zeichen), das bei rund 30 % der Patienten auftreten soll (121, 66).

Die radiologische Diagnostik beinhaltet Röntgenübersichtsaufnahmen von Abdomen (und Thorax), sowie in unklaren Fällen die aufschlußreicheren Verfahren der Radioisotopenszintigraphie, selektiven Arteriographie, Sonographie und Computertomographie (207, 121, 66).

Die Röntgenleeraufnahme zeigt einen unscharf begrenzten, vergrößerten Milzschatten, eine mediale Verschiebung der Magenblase, Zwerchfellhochstand oder -ruptur, sowie bei größeren Traumen häufig eine homogene Verschattung des linken Hypochondriums, Rippen- und Querfortsatzfrakturen (121).

Ein häufig verwendetes diagnostisches Hilfsmittel ist die Milzszintigraphie, die bei geringer Invasivität durch eine relativ kleine Fehlerrate ausgezeichnet ist; vor allem bei geringfügigeren Verletzungen sollen falschnegative Resultate vorkommen. Die Arteriographie scheint eine genauere Diagnose zu ermöglichen, wird jedoch wegen des größeren Aufwandes und der Invasivität des Verfahrens meist nur in speziellen Fällen angewandt, vornehmlich dann, wenn ein Verdacht auf begleitende Verletzungen von

Leber und Niere besteht (207, 66).

Von verschiedenen Autoren wird zur Abklärung eines stumpfen Bauchtraumas die Peritoneallavage empfohlen (270, 121, 66). Der diagnostische Wert und die Zuverlässigkeit der Methode sind allerdings nicht unbestritten. Hellriegel (121) beschrieb in einer großen Serie von 401 Fällen eine Fehlerrate von nur 1,5 %. Dagegen berichtete Thal (278) von 3,5 % falschpositiven und 3,1 % falschnegativen Ergebnissen unter 287 Fällen; die Komplikationshäufigkeit der Peritoneallavage betrug in diesem Kollektiv immerhin 4,5 %.

Der Zeitabstand zwischen dem rupturauslösenden Ereignis und der Manifestation klinisch und medizintechnisch erfaßbarer Symptome beträgt beim Erwachsenen im allgemeinen nur wenige Stunden. Dagegen ist für das Kindesalter ein beschwerdefreies Intervall von 2 bis 30 Stunden typisch, nach dessen Ablauf die ersten Zeichen einer intraabdominellen Blutung mit Beeinträchtigung des Kreislaufs auftreten (150).

Die freie Latenzperiode läßt sich dadurch erklären, daß die Milzkapsel des Kindes im Verhältnis zum Milzgewicht relativ dick ist und deshalb einem wachsenden intralialenalen Druck (z.B. bei Blutungen) einen starken und langanhaltenden Widerstand entgegenzusetzen kann; mit steigendem Alter kommt es infolge einer Verschiebung der Kapsel-Parenchymrelation zu Gunsten des Parenchyms zu einem Stabilitätsverlust der Kapsel und einer konsekutiven Minderung der Widerstandsfähigkeit (150).

Abzugrenzen von der einzeitigen Ruptur der kindlichen Milz mit symptomlosem Intervall ist die sogenannte zweizeitige Ruptur, die in jedem Lebensalter auftreten kann und deren Symptomatik häufig erst einige Wochen nach dem traumatisierenden Ereignis beginnt.

Ihre Entstehung setzt voraus, daß sich nach einem primären Bauchtrauma ohne Verletzung der Milzkapsel ein intralialenales Hämatom entwickelt, das im Laufe einiger Tage oder Wochen durch osmotische Vorgänge oder anhaltende Blutungen an Größe zunimmt und bei steigendem innerorganischen Druck zu einem Einriß der Kapsel mit nachfolgender Rupturblutung führt.

Bei normalen Gerinnungsverhältnissen ist die Organisation von Hämatomen nach 6 bis 8 Wochen so weit fortgeschritten, daß Blutungskomplikationen nicht mehr zu erwarten sind. Doch auch innerhalb der ersten posttraumatischen Wochen ist die zweizeitige Ruptur ein relativ seltenes Ereignis: Früher erlitt jeder sechste Patient mit einer Milzverletzung nach stumpfen Bauchtrauma erst Tage, Wochen oder sogar Monate nach dem Unfall eine lebensbedrohliche Milzblutung (39); heute ist es mit modernen diagnostischen Hilfsmitteln (vor allem der Peritoneallavage) möglich geworden, auch kleine Rupturen mit anfangs nur geringer Blutung unmittelbar nach dem Unfallereignis zu erfassen.

Dabei hat sich herausgestellt, daß ein Großteil der früher als "verspätete Ruptur" eingestuften Vorfälle in Wirklichkeit auf eine "verspätete Diagnostik" mangels geeigneter Untersuchungsmethoden zurückzuführen sein dürfte (270). Nach neueren realistischen Schätzungen haben nur etwa 0,2 bis 0,3 % aller Milztraumen eine echte zweizeitige Ruptur zur Folge (39).

6.3. Therapeutische Grundkonzepte - Alternativen zur Splenektomie

Die Therapie der Milzruptur gehört seit Jahren zu den am meisten umstrittenen Fragen der Bauchchirurgie. "Die Medizin ist keine exakte Wissenschaft und dies ist nirgendwo deutlicher zu beobachten als im Operationssaal, wenn es um die Entfernung einer Milz geht." Diese Bemerkung von Cole aus dem Jahre 1971 (39) spiegelt den Beginn der heftigen Kontroversen um die Behandlung der Milzverletzung wieder, die etwa seit Beginn der 70er Jahre in der medizinischen Fachwelt geführt wurden.

Bis Ende des vergangenen Jahrhunderts wurde bei Verdacht auf Milzruptur mit wenigen Ausnahmen konservativ behandelt; die Letalität des Geschehens lag zwischen 90 und 100 %. Im Laufe des 20. Jahrhunderts wurde die totale Splenektomie allmählich zur Therapie der Wahl bei allen Verletzungen und Erkrankungen der Milz (185, 247). Die neue Methode wurde vor allem von Bailey im Jahre 1927 und Indoe im Jahre 1932 propagiert

und innerhalb weniger Jahre weltweit akzeptiert (288). Die Mortalität der Milzruptur konnte durch die Entfernung des verletzten Organs in den 30er Jahren bereits auf rund 27 % (247), in den 70er Jahren auf etwa 2 % gesenkt werden (66, 166).

Das jahrzehntelang geltende Konzept von der "surgical inviolability of the spleen" führte dazu, daß keinerlei Reparaturversuche unternommen wurden, sondern bei geringgradigen Verletzungen der Milz, einschließlich kleinen intraoperativ entstandenen Kapselläsionen, bedenkenlos eine Exstirpation vorgenommen wurde (270). Die früher verbreitete Lehrmeinung, daß die totale Splenektomie die einzige legitime Manipulation an der Milz sei, beruhte auf den drei Voraussetzungen, daß

- Milzrupturen zu starken lebensbedrohlichen Blutungen führen und eine chirurgische Intervention deshalb unumgänglich sei
- das Milzparenchym stark durchblutet und außerdem von so zerreißlicher Konsistenz ist, daß reparative Maßnahmen im Gewebe nicht möglich seien
- die Entfernung der Milz offensichtlich vereinbar sei mit einem normalen Leben in voller Gesundheit.

Im letzten Jahrzehnt wurde das Konzept - vornehmlich von Kinderchirurgen und Pädiatern - heftig angegriffen, als sich immer deutlicher zeigte, daß die dritte Prämisse durch die klinische Erfahrung widerlegt wurde und sich die Berichte über eine erhöhte Infektionsanfälligkeit nach posttraumatischer Splenektomie häuften.

Das Risiko einer OPSI scheint zwar wesentlich geringer zu sein als bei anderen zur Milzentfernung führenden Grundkrankheiten, doch traten in Köglmeiers (144) großer Zusammenstellung von 912 traumatisch bedingten Milzexstirpationen immerhin in rund 0,7 % der Fälle lebensbedrohliche Postsplenektomie- Infektionen auf. Speziell bei Kindern betrug die Morbidität 0,97 %, die Mortalität 0,5 %.

Mit etwa 72 % liegt die Letalität sehr hoch (104). Selbst bei langem Zeitabstand zur Splenektomie (bis 25 Jahre) verlaufen die Infektionen häufig fulminant und können innerhalb weniger Stunden

nach Auftreten der Symptome zum Tode führen (104, 10).

Angesichts dieser lebensbedrohlichen Spätkomplikationen wurden etwa seit Beginn der 70er Jahre große Anstrengungen unternommen, Alternativen zur totalen Splenektomie als Therapie der Wahl bei Milzrupturen zu entwickeln. Durch verschiedene organerhaltende Maßnahmen wurde versucht, bauchverletzte Patienten vor dem vollständigen Milzverlust und dessen Gefahren zu bewahren. Dabei lassen sich drei grundsätzliche Methoden unterscheiden:

- Prophylaktische Maßnahmen zur Verhinderung der Milzverletzung. Diese sind nur bei intraoperativ verursachten Traumen durchführbar und wurden bereits besprochen. In Anbetracht der hohen Inzidenz intraoperativer Milzrupturen sind sie von großer praktischer Bedeutung, finden aber in der Literatur erstaunlich wenig Beachtung.
- Die konservative, nicht operative Therapie. Sie setzt eine präzise Diagnostik voraus und kann nur in seltenen Fällen angewandt werden. Bis 1980 wurden in den USA bereits mehr als 100 Kinder mit szintigraphisch nachgewiesener Milzruptur erfolgreich konservativ behandelt. Bei Erwachsenen liegen bisher noch keine Erfahrungen vor.
- Operative, organerhaltende Verfahren. Die hierfür angegebenen Techniken reichen von der Koagulation mit Diathermie und Infrarotlicht über die Applikation hämostatischer Agentien, die Blutstillung am Parenchym durch Metallclips, Umstechung oder Ligatur, verschiedene Methoden von Parenchym- und Kapselnähten, das Aufsteppen von Omentallappen, passagere Drosselung oder dauerhafte Ligatur der A.lienalis bzw. einzelner Segmentarterien, das Abtragen nekrotischen Gewebes, die Segmentresektion oder Hemisplenektomie bis hin zur - anhand experimenteller Ergebnisse propagierten und neuerdings auch beim Menschen angewandten - Reimplantation des vorher entfernten Milzgewebes (Zusammenstellung bei 231).

Bis 1979 wurden bereits mehr als 200 Fallberichte über erfolgreiche Reparaturversuche an rupturierten Milzen veröffentlicht (270, 247).

Die augenfälligsten Einwände gegen die Verfahren der organerhaltenden Milzchirurgie betreffen die Gefahren einer postoperativen Nachblutung, der Entwicklung eines intralienalen Hämatoms, das zu einer zweizeitigen Ruptur oder zum Entstehen einer Blutungs-cyste führen könnte, der Ausbildung eines Milzabszesses als Reaktion auf das eingearbeitete Fremdmaterial (z.B. Kollagenvlies, Teflonpolster), sowie das spätere Risiko einer erhöhten Anfälligkeit reparierter Milzen gegenüber banalen Traumen.

Wie Buntain (39) und Morgenstern (185) betonen, wurde in der gesamten Literatur bisher keine einzige dieser Komplikationen beschrieben, obwohl die ersten reparativen Milzoperationen bereits 10 Jahre zurückliegen und somit eine ausreichende Beobachtungsdauer gewährleistet ist.

Mit Hilfe der konservativen und organerhaltenden operativen Maßnahmen kann praktisch in allen Fällen die totale Entfernung einer traumatisierten Milz vermieden werden, selbst wenn ausgedehnte Verletzungen vorliegen. Das heute gültige Konzept der Unfallmilzchirurgie kann mit einem Ausspruch des Kinderchirurgen Buntain (39) wiedergegeben werden: "Nur wenn die Milz völlig von ihrer Blutversorgung abgeschnitten ist, muß eine Splenektomie vorgenommen werden."

6.3.1. Konservative Behandlung

Die Möglichkeit eines nicht operativen therapeutischen Vorgehens bei milzverletzten Patienten wurde zum ersten Mal in den 40er Jahren von einem Team der Universitätskinderklinik in Toronto propagiert und praktisch verwirklicht. In den Jahren 1948 bis 1955 wurden in diesem Zentrum von 32 Kindern mit Verdacht auf Milzruptur 25 ausschließlich konservativ behandelt.

Voraussetzungen

Den Anstoß zur Entwicklung eines nicht operativen Behandlungskonzepts gab der Fallbericht eines Kindes, das einige Jahre nach einem unbehandelten stumpfen Bauchtrauma durch einen Unfall ums

Leben kam und bei dessen Sektion eine in zwei völlig getrennte Teile verheilte Milz gefunden wurde (80).

Vor der Einführung der Szintigraphie wurden viele Kinder, die nach einem stumpfen Bauchtrauma keine Symptome einer starken Blutung aufwiesen, unter der Diagnose einer Milzkontusion konservativ behandelt. Nachträgliche Isotopenuntersuchungen, die Jahre nach dem Unfallereignis durchgeführt wurden, ließen bei vielen dieser Patienten szintigraphisch Zeichen einer durchgemachten Milzruptur erkennen, die ohne chirurgische Intervention spontan ausgeheilt war (202).

Diese Beobachtungen sprechen für eine ausgezeichnete Heilungsfähigkeit des Milzgewebes, die auch experimentell nachgewiesen werden konnte. Versuche mit Menschenaffen haben gezeigt, daß künstlich erzeugte Milzrupturen, die entlang der intralienalen Gefäßstraßen verlaufen, per primam intentionem verheilen; Risse, die mit einer Durchtrennung segmentaler Gefäße einhergehen, führen zu einem Infarkt des entsprechenden Segments, wobei das restliche Milzgewebe jedoch erhalten bleibt (39).

Diese Fähigkeit der Milz, auch ausgedehntere Verletzungen zu überstehen und auszuheilen, bildet eine der wesentlichen Voraussetzungen für die Möglichkeit einer konservativen Behandlung von Milzrupturen.

Eine zweite wichtige Voraussetzung ist durch die häufig berichtete, durch klinische Beobachtung und Tierversuche belegte Tatsache gegeben, daß Blutungen aus Milzwunden oft nach kurzer Zeit spontan zum Stillstand kommen.

Die klinische Erfahrung hat gezeigt, daß Milzpunktionen, die im Rahmen einer Portovenographie oft mehrfach durchgeführt werden müssen, im allgemeinen nur zu sehr kurzfristigen Blutungen führen, selbst wenn ein Pfortaderhochdruck mit ausgeprägter Milzstauung vorliegt (246).

Von zahlreichen Chirurgen wurde die Beobachtung gemacht, daß selbst bei ausgedehnten Milzrupturen zum Zeitpunkt der Laparotomie oft keine aktive Blutung mehr nachweisbar ist, da die Wunden durch Omentum oder Blutgerinnsel abgedeckt sind (288, 39, 246, 80). Relativ häufig wird bei der Sektion von polytraumatisierten

Patienten, die an schweren Verletzungen starben, eine rupturierte Milz gefunden, deren Blutung spontan zum Stillstand gekommen war (39).

Im Tierexperiment wurde nachgewiesen, daß das indirekte stumpfe Bauchtrauma häufiger zu Rissen in der Quer- als in der Längsachse führt. Die Richtung der Ruptur wird dabei offensichtlich festgelegt durch die gewebliche Architektur der Milz, die durch einen transversalen Verlauf der bindegewebigen, segmentbegrenzenden Strukturen und der größeren Blutgefäße gekennzeichnet ist. Parenchymrisse, die dieser transversalen Anordnung folgen, führen deshalb in der Regel nur zu minimalen Blutungen, da keine größeren Segmentarterien verletzt werden (39).

Zur Stillung kleinerer Parenchymblutungen sollen der Milz nach Buntain drei verschiedene physiologische Mechanismen zur Verfügung stehen: Der wichtigste scheint darin zu bestehen, daß das Organ neben den beiden bekannten vaskulären Systemen (arteriell-kapillär-venös und arteriell-kapillär-sinusoidal) noch ein drittes in Form von zahlreichen arteriovenösen Anastomosen besitzt, die unter gewissen Bedingungen (Milzverletzung, Schock) eröffnet werden können und somit durch eine Umgehung des intraparenchymatösen Kreislaufs eine rasche Stillung von Parenchymblutungen erlauben.

Außerdem kann ein stärkerer Blutverlust durch Gerinnselbildung in den Pulpamaschen verhindert werden.

Ein dritter hämostatischer Mechanismus soll beim Kind darin bestehen, daß sich die kleinen muskulösen Milzarterien im Falle einer völligen Durchtrennung kontrahieren und damit die Entstehung lebensrettender, intraluminaler Thromben ermöglichen (39).

Praktisches Vorgehen

Die häufig beschriebene Beobachtung, daß isolierte Milzrupturen bei Kindern in den seltensten Fällen mit lebensbedrohlichen, sofortige operative Maßnahmen erfordernden Blutungen verbunden sind, hat viele große Zentren dazu veranlaßt, bei milzverletzten

Kindern als Routinetherapie konservative Behandlungsmaßnahmen einzusetzen (270, 39, 126, 80).

Notwendige technische Voraussetzungen von Seiten der behandelnden Klinik sind die Möglichkeit einer optimalen, möglichst monitorgesteuerten Überwachung auf einer Intensivstation und die ständige Verfügbarkeit eines adäquat ausgerüsteten Operationsaals.

Die Indikation zur konservativen Therapie ist gegeben, wenn bei vermuteter oder nachgewiesener Milzruptur schwere intra-abdominelle Begleitverletzungen durch verschiedene diagnostische Verfahren (Szintigraphie, Arteriographie, CT) ausgeschlossen sind, die klinische Situation stabil ist, keine Zeichen eines drohenden Schocks auftreten und der Blutverlust mäßig bleibt (nicht mehr als ein Drittel des gesamten Blutvolumens in den ersten 48 Stunden).

Wenn diese Bedingungen erfüllt sind, wird empfohlen, den milzverletzten Patienten etwa drei Tage unter strenger Bettruhe in einer Intensivstation zu überwachen. Wenn während der Beobachtungszeit der Hämoglobinspiegel unter 10 g/100 ml fällt, die Vitalfunktionen instabil werden oder andere Zeichen einer persistierenden Blutung bestehen, werden Bluttransfusionen gegeben.

Führt die Transfusionstherapie zu keiner meßbaren und anhaltenden Besserung, ist bei bedrohlicher Blutungssymptomatik eine Laparotomie angezeigt. Dies ist jedoch nach der bisherigen Erfahrung in den allerwenigsten Fällen notwendig (202, 39, 125, 8, 80).

In der Regel kommt es nach 2 bis 3 Wochen zu einer ausreichenden Befestigung der Blutkoagel im Verletzungsbereich. Während dieser Zeit sollten 2 bis 3 Szintigramme angefertigt werden, um ein eventuelles Fortschreiten des Rupturprozesses rechtzeitig zu erfassen und entsprechende therapeutische Maßnahmen einzuleiten.

Für mindestens 2 bis 3 Monate, bis ein Ausheilen der Milzwunde erwartet werden kann, besteht ein absolutes Verbot sportlicher

Betätigung. Schwerere körperliche Belastungen sollten in dieser Zeit vermieden werden.

Nach 3 Monaten wird zur Kontrolle des Heilverlaufs eine isotopendiagnostische Untersuchung empfohlen, um mögliche Komplikationen (z.B. die Ausbildung eines subkapsulären Hämatoms oder einer Pseudocyste), wie sie auch nach nicht erkannten Milzrupturen beschrieben sind, auszuschließen (8).

Das Szintigramm ist zu diesem Zeitpunkt entweder völlig normal oder zeigt Aussparungen als Zeichen eines bleibenden, in das Narbenstadium übergegangenen Parenchymdefekts (8, 80). Ein (80) berichtete, daß von 35 konservativ behandelten Milzrupturen 7 (20%) szintigraphisch völlig ausheilten.

Mögliche Gefahren

Die nichtoperative Therapie von Milzverletzungen birgt verschiedene Risiken.

Die größte Gefahr dieser Behandlungsform liegt im Übersehen schwerer, intraabdomineller Begleitverletzungen, die auch bei Anwendung verschiedener röntgenologischer Methoden nicht sicher auszuschließen sind (39). In einer Serie von 194 Patienten, die nach einem stumpfen Bauchtrauma splenektomiert werden mußten, wurden in 76 Fällen (nahezu 40%) behandlungsbedürftige Verletzungen verschiedener Abdominalorgane festgestellt (288). Aus diesem Grund empfiehlt Höllwarth (126), neben der üblichen Routinediagnostik die Laparoskopie zur zusätzlichen Klärung des Verletzungsausmaßes einzusetzen. Sie soll im Zweifelsfall eine wichtige Entscheidungshilfe für das therapeutische Vorgehen bei stumpfem Bauchtrauma darstellen, da sowohl die Ausdehnung der Milzruptur als auch das eventuelle Vorhandensein von abdominalen Begleitverletzungen sicher beurteilt werden kann.

Eine zweite Gefahr betrifft die Möglichkeit einer späteren zweizeitigen Ruptur. Diese wurde jedoch bei keinem der über 100 bisher veröffentlichten Fälle konservativer Rupturbehandlungen festgestellt. Die Beobachtungszeiten sind inzwischen lang genug, um mit Sicherheit behaupten zu können, daß das spätere Risiko

von Kapselrissen, Blutungen und Pseudocysten äußerst gering ist (202).

6.3.2. Gefäßligatur

Starke Milzblutungen, die eine chirurgische Intervention erforderlich machen, sind meist arteriellen Ursprungs und können in der Regel durch eine Unterbindung des betreffenden Gefäßes unter Kontrolle gebracht werden.

Die Ligatur einzelner Segmentarterien wird meist mit anderen reparativen Verfahren kombiniert. Bei der Resektion von Milzteilen ist sie eine notwendige Voraussetzung zur Verhinderung größerer Blutverluste. In seltenen Fällen kann sie auch als alleinige therapeutische Maßnahme ausreichend sein, wenn bei geringgradigen Verletzungen eine einzelne Arterie als hauptsächliche Blutungsquelle identifiziert wird (280).

Da die Segmentarterien der Milz Endarterien sind, kommt es bei dauerhafter Unterbindung zu Nekrosen des betreffenden Segments, die sich szintigraphisch als Parenchymdefekt darstellen (289). Technisch ist die Ligatur im allgemeinen leicht durchführbar, da trotz erheblicher Variabilität des Gefäßverlaufs die Hauptaufzweigungsstellen meist außerhalb des Organs liegen (39).

Bei bedrohlichen Blutungen, die nicht auf einzelne Arterien beschränkt sind, wird von zahlreichen Autoren eine passagere oder dauerhafte Unterbindung der gesamten Milzarterie empfohlen (231, 270, 39, 246, 141). Sie führt zu einer sofortigen Blutstillung und ermöglicht dadurch eine sichere und rasche Durchführung organerhaltender Maßnahmen (z.B. Übernähren und Klären von Milzrissen).

Tierversuche haben gezeigt, daß künstlich gesetzte scharfe Verletzungen der Milz nach einer Ligatur der A.lienalis nur zu minimalen Blutungen führen und ohne chirurgisches Eingreifen rasch ausheilen (141).

Nach bisherigen Erfahrungen wird die dauerhafte Unterbindung der A.lienalis von der Milz ohne Schaden und ohne Funktionsverlust ertragen (270, 246, 141). Als Zeichen eines passageren

Hyposplenismus ist ein transitorischer Anstieg der Thrombocyten zu beobachten. Ein bis drei Wochen nach der Ligatur unterscheiden sich die Milzszintigramme bereits nicht mehr von denen normal vaskularisierter Organe (246, 141).

Die große Toleranz, die das Milzgewebe gegenüber einer Drosselung seines zuführenden Hauptgefäßes zeigt, ist wahrscheinlich durch die Ausbildung von arteriellen Kollateralen bedingt, die arteriographisch dargestellt werden können und zu einer retrograden Füllung der A.lienalis führen (141). Keramidas empfiehlt, zur Ligatur absorbierbares Material zu verwenden, um eine eventuelle Rekanalisierung der Milzarterie zu ermöglichen.

6.3.3. Elektro-, Licht- und Laserkoagulation

In den letzten Jahren wurden zur Blutstillung am Milzparenchym verschiedene Techniken entwickelt, deren Prinzip auf der Induktion einer oberflächlichen Koagulationsnekrose beruht.

Scheele (231) beschrieb 4 Fälle von kleinen, intraoperativ entstandenen Milzläsionen, die durch Elektrokoagulation versorgt wurden. Morgenstern (185) wandte die gleiche Methode bei Kindern mit einer traumatisch schwer verletzten Milz an. Nach seiner Erfahrung ist die Elektrokoagulation sehr unzuverlässig und allenfalls für kleinste Kapseldefekte geeignet, während bei größeren Parenchymrissen keine anhaltende Blutstillung zu erreichen ist.

Die hämostatische Wirkung des Laserstrahls ist seit langem bekannt und wurde im Tierversuch bereits erfolgreich zur Versorgung von Milzwunden angewandt. Der Nachteil dieser Methode soll darin bestehen, daß bei starken Blutungen das Licht im austretenden Blut statt im Gewebe absorbiert wird und dadurch die angestrebte Bildung einer Koagulationsnekrose ausbleibt (112).

Das neue Verfahren der Infrarot-Koagulation wurde im Jahre 1975 von Kiefhaber (112) entwickelt und erfolgreich experimentell erprobt.

Die Methode soll gegenüber der herkömmlichen Hochfrequenzkoagulation den Vorteil haben, daß das verwendete Gerät nicht mit

dem Koagulationsschorf verklebt und bei seiner Entfernung keine erneuten Blutungen auftreten. Im Gegensatz zu den handelsüblichen Lasersystemen kann man mit dem Gerät das austretende Blut verdrängen und die Blutung vorübergehend stillen, so daß das Licht direkt ans Gewebe gelangt.

Die Anwendung dieser Methode bei 19 Erwachsenen mit (größtenteils iatrogen bedingten) Milzkapsel- und Parenchymverletzungen führte in 17 Fällen zu einer ausreichenden Blutstillung; nur in zwei Fällen konnte die Blutung nicht beherrscht werden, so daß eine Splenektomie angeschlossen werden mußte. Bei den erfolgreich behandelten Patienten traten keinerlei Spätkomplikationen auf. Scheele (231) weist aufgrund eigener Erfahrungen jedoch darauf hin, daß bei der Infrarotkoagulation gelegentlich noch nach mehreren Minuten ein sekundäres Ablösen des Koagulationsschorfs mit erneuter Blutung vorkommen kann.

Die Methode erfordert plane und gut zugängliche Wundflächen und ist deshalb nicht für alle Arten von Milzverletzungen geeignet; bei kleineren Rupturen kann eventuell durch Parenchymresektion eine ebene Fläche geschaffen werden. Hauptsächliches Indikationsgebiet sind intraoperativ entstandene kleinere Milzverletzungen.

6.3.4. Applikation von Gewebeklebstoffen

Während zur Blutstillung am Parenchym Maßnahmen wie die Umstechung und die Ligatur von kleinen Gefäßen geeignet sind, können oberflächliche Blutungen nach neuesten Erkenntnissen sehr zuverlässig durch das Aufbringen hämostatischer Materialien kontrolliert werden. Die verschiedenen Klebetechniken können entweder als isolierte Maßnahme bei kleineren Kapseldefekten (231, 40, 186, 289) oder in Kombination mit anderen reparativen Verfahren bei ausgedehnteren tiefreichenden Verletzungen eingesetzt werden (185, 270).

Das Spektrum der verwendeten Gewebeklebstoffe umfaßt Acrylatkleber (47, 186), Gelatineschwämme (47, 186), oxydierte Zellulose (40, 186), Fibrinkleber (231, 125) und mikrokristalline Kollagenfibrillen (47, 186, 188).

In neueren Arbeiten wird die Überlegenheit von Fibrinklebergemischen gegenüber anderen Materialien hervorgehoben (231, 125). Der wesentliche Vorteil der Fibrinklebung besteht in der direkten Applikation gerinnungsaktiver Substanzen im Wundbereich, wodurch unabhängig von der systemischen Gerinnungssituation eine sichere und anhaltende Blutstillung erzielt werden kann. Das eingebrachte Fibrin wird wie das körpereigene Fibrin im Rahmen der reparativen Vorgänge abgebaut und eliminiert.

Bei flächenhaften Verletzungen der Milzkapsel wird empfohlen, die Wundfläche durch Aufkleben von Kollagenvlies, Teilen des großen Netzes, autologen freien Faszienlappen oder autotransplantierte Milzkapsel abzudecken (231, 40, 125, 218). Im Tierversuch konnte nachgewiesen werden, daß eine Kombination von Fibrinkleber und Kollagenvlies wegen der besseren intraoperativen Bearbeitungsmöglichkeit und der günstigeren histologischen Frühergebnisse einer Klebung in Verbindung mit Faszienlappen vorzuziehen ist (125).

Die Zuverlässigkeit der Klebeverfahren scheint nach bisheriger Erfahrung sehr hoch zu sein. Größere Serien dokumentieren eine außergewöhnlich geringe Komplikationsrate und sehr gute Langzeitergebnisse.

Scheele (231) berichtete über 44 Fälle von traumatischen und intraoperativen Milzverletzungen, die ausschließlich durch Fibrinklebung versorgt wurden. Obwohl bei zahlreichen Patienten tiefe Rupturen oder ausgedehnte Kapselläsionen (20 - 50% der Kapseloberfläche) vorlagen, in einigen Fällen zudem eine substitutionsbedürftige Koagulopathie bestand, mußten nur drei Organe wegen unzureichender Hämostase in gleicher Sitzung entfernt werden; eine weitere Milz mußte trotz intakter Klebung wegen einer retroperitonealen Nachblutung sekundär extirpiert werden. Bei den übrigen 40 Patienten war der postoperative Verlauf in 38 Fällen völlig störungsfrei.

In einer Serie von Morgenstern (185) wurden 37 iatrogene Milzkapselverletzungen durch Applikation von mikrofibrillärem Kollagen (Avitene) abgedeckt. Dabei ließ sich stets eine

vollständige Hämostase erzielen; in keinem Fall wurden Hinweise auf eine lokale postoperative Nachblutung oder sonstige Komplikationen beobachtet.

Weinstein (288) versorgte bei 9 Patienten mit stumpfen Bauchtraumen oberflächliche Milzrupturen ausschließlich durch Klebung mit Kollagenfibrillen, nachdem zuvor alles beschädigte Milzgewebe entfernt worden war. Auch in diesem Kollektiv traten keine postoperativen Komplikationen auf, während in einer parallel verlaufenden Serie von 18 posttraumatischen Splenektomien in drei Fällen Atelektasen und Wundinfektionen beobachtet wurden. Postoperativ angefertigte Szintigramme demonstrierten eine gute Ausheilung der Milzwunden.

Höllerl (125) deckte bei drei Patienten Milzrupturen durch Aufkleben eines Kollagenvlieses mittels Fibrinkleber ab. Szintigraphische Kontrollen nach drei Monaten ergaben keinerlei pathologische Befunde.

Die Klebeverfahren haben neben ihrer hohen Zuverlässigkeit noch zwei wesentliche Vorzüge, die sie gegenüber anderen organerhaltenden Maßnahmen mit gleichem Sicherheitsgrad auszeichnen: Einerseits erfordern sie, im Gegensatz zu den meisten anderen reparativen Techniken, keine Mobilisierung von Milz und Pankreaschwanz, wodurch eine zusätzliche iatrogene Traumatisierung der Organe und die Entstehung neuer Wundflächen vermieden wird; andererseits ist der Zeitaufwand sehr gering (231).

Rasche Blutstillung, kurze Operationsdauer und schonendes Operationsverfahren gewährleisten eine geringstmögliche Belastung für den Patienten. Strauch (270) berichtete von einem 82jährigen Mann mit einer intraoperativ entstandenen Kapselverletzung am Hilus, die mit mikrofibrillärem Kollagen abgedeckt wurde; die Blutung konnte dadurch völlig kontrolliert werden und der Patient erholte sich.

Allerdings ist die alleinige Anwendung von Gewebeklebstoffen nur bei geringgradigen Verletzungen ausreichend (231, 125). Größere Milzdefekte, hilusnahe Rupturen und schwer zugängliche

Verletzungen verlangen aufwendigere operative Maßnahmen - etwa den Nahtverschluß tiefreichender Rupturen oder die Resektion schwer traumatisierter und nekrosebedrohter Milzbereiche. Jedoch kann auch bei diesen Operationsverfahren durch eine zusätzliche Fibrinkleberabdichtung von übernähten Rupturen oder von nach Resektion verbleibenden Wundflächen eine technische Erleichterung und ein erheblicher Sicherheitsgewinn erreicht werden (231).

6.3.5. Übernähen von Milzrissen

Der erste erfolgreiche Nahtverschluß einer Milzruptur geht auf den russischen Arzt Zikoff zurück und wird bereits ins Jahr 1895 datiert. Aus dem 19. Jahrhundert sind insgesamt 14 derartige Fälle beschrieben, die von Berger gesammelt wurden (247). Die Erfolge waren schon damals erstaunlich: Während in einem von Berger zusammengestellten Vergleichskollektiv von 80 splenektomierten Patienten 35 verstarben, waren in der Gruppe der 14 mit Nahtverschluß versorgten Milzverletzten nur zwei Todesfälle zu verzeichnen.

Im Jahr 1910 berichtete Mayo von der gelungenen Behandlung einer penetrierenden Milzwunde durch Übernähung. Aus den folgenden Jahrzehnten sind nur noch einzelne Fälle beschrieben, bis Dretzka und Mazel in den 30er Jahren die Methode wieder aufgriffen und propagierten (247).

Als sich zu Beginn der 70er Jahre in der Milzchirurgie die Devise durchsetzte, daß die Reparatur und (zumindest teilweise) Erhaltung eines verletzten Organs in jedem Fall der Exstirpation vorzuziehen sei, wurden verschiedenste Nahttechniken entwickelt und in zahlreichen Fällen mit Erfolg angewandt.

Die beschriebenen Verfahren sind sehr vielfältig: Sie reichen von der Parenchymnaht mit ausgefeilten, teilweise aufwendigen Techniken (47, 40, 270, 39, 246) und der ringförmigen Raffung der Milz mit einer selbstgefertigten Fadenleiter aus resorbierbarem Material (39) über die einfache Kapselnaht (39, 246) bis zum Aufsteppen des großen Netzes (40, 212, 39).

In der Regel werden die Nahtverschlüsse von Milzrupturen mit anderen hämostatischen Maßnahmen kombiniert, die die praktische Durchführung erleichtern und die Sicherheit erhöhen sollen; empfohlen wird in diesem Zusammenhang die Umstechung und Abklemmung kleinerer Gefäße (185), die Ligatur der Segmentarterien (185, 246) oder der A.lienalis (246, 141) und die Applikation von Gewebeklebstoffen (321, 39, 246).

Parenchymnähte sind technisch sehr schwer realisierbar, weil das brüchige Milzgewebe eine äußerst geringe Zugfestigkeit besitzt (39, 246). Sie sollten nach Meinung von Morgenstern (185) nur dann verwendet werden, wenn starke Blutungen aus einer unvollständig durchbrochenen oder fragmentierten Milz durch andere blutstillende Maßnahmen nicht zu beherrschen sind.

Sobald eine ausreichende Hämostase erreicht ist, kann eine Kapselnaht angeschlossen werden, wobei das verletzte Areal zusätzlich oft mit aufgestepptem oder aufgeklebtem Omentum abgedeckt wird. Die Festigkeit der Kapselnähte kann durch eine von Morgenstern (185) beschriebene Technik erhöht werden, bei der mit Matratzennähten über Polstern aus absorbierbarem Material (Gelatineschwämme, oxydierte Zellulose) gearbeitet wird. Durch die Polster soll verhindert werden, daß die Nähte beim Festziehen durch die Kapsel schneiden.

Ebenso wie bei anderen organerhaltenden Verfahren der Milzchirurgie scheint die Komplikationsrate auch beim Nahtverschluß von Milzwunden äußerst gering zu sein: Ratner (212) berichtete über 15 Kinder mit stumpfen Bauchtraumen, deren zum Teil recht ausgedehnte Milzrupturen durch Nähte versorgt wurden. Er weist darauf hin, daß während des gesamten postoperativen Beobachtungszeitraums von durchschnittlich 14 Monaten weder Frühkomplikationen (Nachblutung, Milzabszeß, subphrenischer Abszeß), noch Spätkomplikationen (z.B. Pseudocyste) auftraten.

In 9 Fällen wurden zur Dokumentation des Heilverlaufes Szintigramme angefertigt, die nach Angaben des Autors "bemerkenswert normal" ausfielen und kaum mehr die ursprünglichen Rupturlinien erkennen ließen. Auch das periphere Blutbild wies in allen Fällen auf eine völlig normale Milzfunktion hin.

Über ähnlich positive Ergebnisse wurde auch von anderen Untersuchern anhand kleinerer Serien berichtet (288, 246, 141). Pachter beschrieb in einer neueren Arbeit aus dem Jahr 1981 seine Erfahrungen mit der "Splenorraphy", die er an 105 milzverletzten Patienten gesammelt hatte; auch in dieser großen, statistisch relevanten Serie waren die Langzeitresultate sehr zufriedenstellend (199).

Der Indikationsbereich für die verschiedenen Nahttechniken ist sehr weit gespannt: Kleine Kapselrisse können mit einem Nahtverschluß ebenso beherrscht werden wie tiefe Rupturen, die sich bis zum Hilus ausdehnen (212).

Bei schweren Organverletzungen, die mit einer Ruptur großer Gefäße oder einer extremen Fragmentierung einhergehen, ist die Milznaht als alleinige reparative Maßnahme nicht ausreichend. Sie wird in diesen Fällen in Kombination mit einer partiellen Milzresektion angewendet (212).

6.3.6. Partielle Splenektomie

Die partielle Resektion verletzter Milzteile ist die älteste Alternative zur totalen Splenektomie - nach Überlieferung fast ebenso alt wie die Splenektomie selbst.

Die erste bekannte Milzentfernung wurde im Jahr 1549 von Zaccarelli bei einer jungen Frau mit Splenomegalie durchgeführt. Der erste Bericht einer partiellen Splenektomie nach einer penetrierenden Bauchverletzung stammt aus dem Jahr 1590.

Timothy Clark entfernte im Jahr 1673 den durch eine Bauchwandverletzung vorgefallenen Teil einer Milz nach einem Selbstmordversuch; der Patient erholte sich vollständig.

Aus dem 18. Jahrhundert sind drei weitere Fälle von Teilresektion bei penetrierenden Milzverletzungen überliefert; interessanterweise wurde der Eingriff von allen Operierten überlebt. Von einem der Patienten ist bekannt, daß er noch 23 Jahre nach einer Hemisplenektomie weiterlebte (247).

Die erstaunlich guten Erfolge der partiellen Splenektomie, die aus den vergangenen Jahrhunderten trotz der Schwere des Eingriffs und den mangelhaften Operationstechniken beschrieben sind, lassen sich unter anderem dadurch erklären, daß der strukturelle Aufbau der Milz optimale Bedingungen für diese Art der chirurgischen Manipulation bietet: Die Milz ist aus parenchymatösen Einheiten aufgebaut, die durch quer verlaufende, bindegewebige Septen mit geringer Vaskularisation gegeneinander abgegrenzt sind.

Die segmentale Gefäßversorgung der Milz und die transversale Verlaufsrichtung der meisten Rupturen, durch die das Ausmaß der intralientalen Gefäßschäden limitiert ist, ermöglichen eine kontrollierte Resektion von verletzten Milzsegmenten (185, 39).

Die verbleibenden Milzreste können auch nach Entfernung relativ großer Teile des Organs überleben und regenerieren. Alvarez und Greco (109) konnten im Tierexperiment zeigen, daß nach Resektion von 80 % des Milzgewebes das restliche Parenchym solange hypertrophiert, bis etwa 70 % des ursprünglichen Organengewichts erreicht sind, und daß diese Regenerate fähig sind, einen signifikanten Schutz gegenüber experimentell erzeugten Bakterämien zu gewährleisten.

Voraussetzung hierfür ist lediglich die Anwesenheit intakter zu- und abführender Gefäße; dabei ist es für die Regenerations- und Funktionsfähigkeit des Milzrestes ohne Bedeutung, ob die Blutversorgung über Hilusgefäße oder kleinere epigastrische Gefäße erfolgt.

In einer anderen Versuchsreihe mit jungen Ratten wurde festgestellt, daß die Wachstumskapazität von Milzfragmenten nach Teilsplenektomie anscheinend eine umgekehrte Funktion der Fragmentgröße ist: Wurden etwa 95 % des Milzgewebes entfernt, kam es zu einer Wachstumsrate von über 400 %, nach Resektion von 60 % nur zu einem Wachstum um etwa 140 %.

Die beste Regenerationsfähigkeit zeigten demnach Milzreste, die nur 5 % der ursprünglichen Organmasse enthielten (304).

Wenn die Ergebnisse dieser Experimente auf den Menschen übertragbar sind, muß man konsequenterweise folgern, daß es auch bei ausgedehnten Milzverletzungen mit Beteiligung des Hilus sinnvoll ist, kleinere Organteile zu bewahren, wenn deren Blutversorgung gewährleistet ist und eine ausreichende Blutstillung erzielt werden kann (109).

Vor der Resektion eines Milzteils wird die entsprechende segmentale Arterie (bzw. Arterien) unterbunden. Die Ligatur führt zum sofortigen Erbleichen des zugehörigen Segments und zu einem deutlichen Hervortreten der Demarkationslinie (185). Eine zusätzliche temporäre oder dauerhafte Okklusion der Milzarterie ist vor allem dann angezeigt, wenn eine Verletzung des Hilus festgestellt wird (207, 185).

Die bei der Resektion entstehenden großen Wundflächen werden in der Regel durch Matratzennähte verschlossen; zur Stillung von Parenchymblutungen werden die üblichen hämostatischen Maßnahmen eingesetzt (185, 270, 218). Das von Burrington (40) beschriebene Operationsverfahren beinhaltet zusätzlich eine Abdeckung der genähten Wunde durch aufgestepptes Omentum. Roth (218) empfiehlt, den Wundverschluß durch Aufkleben von Kollagenvlies oder autotransplantierte Milzkapsel (mittels Fibrin) zu stabilisieren.

Trotz der Aufwendigkeit der chirurgischen Techniken und den besonderen Schwierigkeiten der Blutstillung, die bei der Teilresektion eines gut vaskularisierten Organs wie der Milz auftreten können, wurden bisher noch in keinem der beschriebenen Fälle irgendwelche postoperativen Komplikationen beobachtet. Insbesondere traten niemals die gefürchteten Nachblutungen auf (40, 185, 270, 288, 246).

Die Indikation zur partiellen Splenektomie ist gegeben, wenn tiefe transversale Risse vorliegen, die zur Devitalisierung von Organteilen führen.

Bei kleineren Verletzungen ist oft die Entfernung des lädierten Gewebes oder des betroffenen Segments ausreichend (231).

Größere Rupturen, die zur unvollständigen oder sogar totalen Durchtrennung des Organs führen, erfordern in der Regel die Resektion eines Pols oder einer ganzen Organhälfte (40).

Verschiedene Fallbeispiele zeigen, daß mit der Methode der Teilsplenektomie auch sehr schwere Milzverletzungen versorgt werden können. Weinstein (288) berichtete über zwei erwachsene Patienten mit tiefen, bis in den Hilus reichenden Rupturen, bei denen der mittlere Anteil des Organs reseziert und die beiden Überlebensfähigen Pole durch eine Matratzennaht verbunden wurden.

Bei drei weiteren Patienten der gleichen Serie mußte eine Hemisplenektomie durchgeführt werden, da der gesamte untere Pol durch ausgedehnte Hilusverletzungen und Gefäßrupturen ischämisch war. Ähnliche Fälle wurden auch von anderen Autoren beschrieben (40, 185, 270, 246).

In einem Bericht von Strauch (270) wird der Fall eines 12jährigen Jungen geschildert, dessen Milz durch eine unfallbedingte durchgehende Ruptur in zwei Fragmente zerteilt war; es gelang, trotz starker Blutungen den größeren Organteil zu bewahren, während der kleinere reseziert werden mußte. Ein Kontrollszintigramm, das eine Woche nach der Operation angefertigt wurde, ließ keine Anzeichen eines Größen- oder Funktionsverlusts erkennen, obwohl nahezu 50 % des Organs entfernt worden war.

Auch von anderen Autoren wurde über szintigraphische Untersuchungen teilresezierter Milzen berichtet, die keinerlei pathologische Befunde erbrachten (40, 246). Sherman stellte fest, daß mindestens $\frac{1}{3}$ der Milz entfernt werden kann, ohne daß isotopendiagnostisch eine wesentliche Größenänderung erkennbar wird (246).

Die Abwesenheit von Jollykörpern im Blut von 8 teilsplenektomierten Kindern läßt darauf schließen, daß die "pitting function" der Milz durch eine partielle Resektion nicht wesentlich beeinträchtigt wird (40).

Über die Beeinflussung anderer Milzfunktionen durch eine Teilsplenektomie liegen bisher noch keinerlei Information vor. Insbesondere wurde beim Menschen noch nie das Problem untersucht, wieviel Gewebe erhalten bleiben muß, um eine effektive Ausübung

der milztypischen Aufgaben sicherzustellen.

Tierexperimentell wurde dieses Problem gründlich erforscht; die dabei gewonnenen Erkenntnisse dürften prinzipiell auch für den menschlichen Organismus zutreffen.

Palmer (200) konnte an der Ratte zeigen, daß ein Milzrest von nur 10 % nach Teilresektion das Auftreten einer Postsplenektomie-Leukocytose verhindern kann. Nach Untersuchungen von Boer (26) ist bei Hunden der postoperative Thrombocyten- und Leukocytenanstieg nach einer 1/3- bzw. 2/3-Resektion wesentlich geringer und kurzfristiger als nach einer totalen Splenektomie; dabei erfolgt die Rückkehr zu den Normalwerten um so rascher, je größer der zurückgelassene Milzrest ist.

Auch im Rahmen des Abwehrsystems können autochtone Milzfragmente die organspezifischen Funktionen annähernd so effektiv ausüben wie eine vollständige Milz, sofern eine gewisse Fragmentgröße nicht unterschritten wird.

Wenn mindestens 50 bis 70 % des Organs erhalten bleiben, wird beim teilsplenektomierten Versuchstier im Vergleich zum scheinoperierten Tier nach einer bakteriellen Infizierung keine signifikante Beeinträchtigung der Bakterienclearance (58, 195), sowie der Bildung spezifischer (58) und opsonierender Antikörper (195) beobachtet.

Eine Versuchsreihe von Pringle (210) hat ergeben, daß nach einer Teilresektion 50 % der ursprünglichen Milzmasse ausreichend ist, um eine normale Produktion von heterophilen Antikörpern gegen intravenös injizierte Erythrocyten zu gewährleisten.

Van Wyck (303) berichtete, daß bei einer subtotalen Splenektomie mindestens 30 % des Organs zurückgelassen werden mußte, um einen effektiven Schutz vor einer iatrogenen Pneumokokkeninfektion zu erhalten. In einem zweiten Versuch mit Teilresektionen unterschiedlichen Ausmaßes stellte der gleiche Autor fest, daß die immunologische Kompetenz der autochtonen Milzfragmente, gemessen am Titeranstieg heterophiler Antikörper nach Injektion von Schafserythrocyten, eine lineare Funktion der vorhandenen Milzmasse war (304).

6.3.7. Replantation von Milzgewebe

Mit Hilfe der oben beschriebenen Techniken können die meisten Milzrupturen so versorgt werden, daß bei geringem operativen Risiko das ganze Organ oder zumindest Teile davon erhalten bleiben. Die Entscheidung über die Art des operativen Vorgehens sollte vom Chirurgen erst intraoperativ nach Eröffnung des Abdomens gefällt werden und den Charakter der Verletzung, den Schweregrad begleitender Organläsionen, sowie den klinischen Zustand des Patienten berücksichtigen (288).

Unter bestimmten Bedingungen wird sich eine Splenektomie jedoch als unvermeidbar erweisen. Dies ist vor allem dann der Fall, wenn

- durch ausgedehnte Verletzungen so große Teile des Parenchyms zerstört sind, daß alle organerhaltenden Maßnahmen aussichtslos erscheinen (288)
- die Gefäßversorgung der Milz vollständig unterbrochen ist (39)
- bei einer Ruptur großer Gefäße ein starker Blutverlust zu befürchten ist, der dem Patienten aufgrund seiner klinischen Situation nicht zugemutet werden kann (288)
- der zeitliche Mehraufwand, der mit reparativen Operationsverfahren verbunden ist, zu einer gefährlichen Verzögerung der Behandlung von schweren Begleitverletzungen führen würde (288)
- ausgedehnte Pankreasrupturen eine en-bloc-Resektion von Bauchspeicheldrüse und verbackener Milz erforderlich machen (40).

Diese Fälle stellen die Indikation zu einem neuen Verfahren dar, das es erlaubt, den Körper trotz einer Splenektomie vor einem vollständigen Verlust des Milzparenchyms zu bewahren: die heterotope Reimplantation von Milzgewebe.

Zusammenfassung

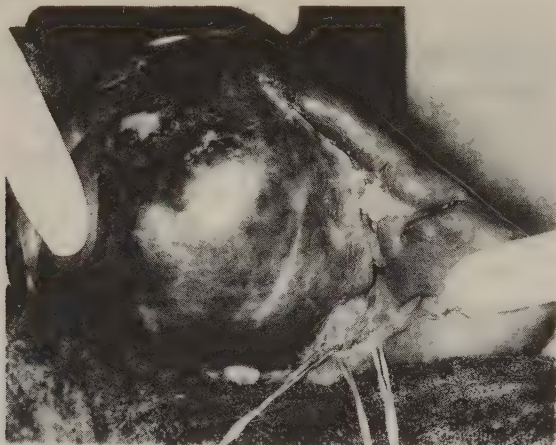
Die ausgezeichnete Heilungsfähigkeit des Milzgewebes und die rasche spontane Stillung kleinerer Parenchymlutungen erlauben bei vielen Fällen von klinisch diagnostizierten Milzrupturen mit nicht lebensbedrohlicher Blutung ein konservatives Vorgehen.

Die operative, organerhaltende Versorgung einer Milzverletzung beinhaltet folgende Techniken (allein oder in Kombination):

- Passagere oder dauerhafte Ligatur der A.lienalis oder der Segmentarterien, möglichst mit absorbierbarem Material
- Elektro-, Licht- und Laserkoagulation, v.a. bei intraoperativ entstandenen kleineren Kapselläsionen
- Applikation von hämostatischen Agentien (z.B. Humanfibrinogen) eventuell mit Aufkleben von Kollagenvlies, Omentallappen u.ä. bei geringgradigen Verletzungen oder als Ergänzung zu den unten genannten Techniken
- Parenchym- und Kapselnähte, oft mit zusätzlichem Aufsteppen von Omentum bei ausgedehnteren Verletzungen ohne Organfragmentierung
- Partielle Splenektomie (Hemisplenektomie, Pol- oder Segmentresektion) bei Devitalisation größerer Milzteile
- Reimplantation von Milzgewebe

Bei keinem der beschriebenen Verfahren wurden bisher schwerwiegende Früh- oder Spätkomplikationen. (Nachblutungen, Abszeßbildung, erhöhte Verletzbarkeit reparierter Organe) beobachtet.

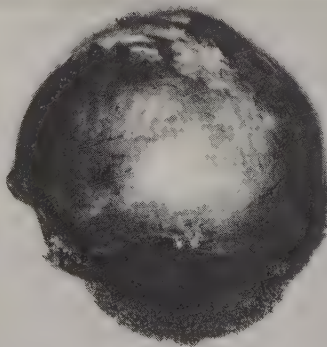
Cyste am
oberen Milzpol



Elektrokoagulation
der Wundfläche
nach Cystektomie
und
Teilsplenektomie



Operations-
präparat



7. EXPERIMENTELLE UND KLINISCHE ERFAHRUNGEN MIT DER AUTOTRANS- PLANTATION UND REPLANTATION VON MILZGEWEBE

"The spleen and the endometrium are the only two structures that show the tendency to peritoneal transplantation."

Seit W.D.Wise (300) 1964 diese Erkenntnis veröffentlichte, wurde wiederholt durch Tierexperimente und klinische Studien der Beweis erbracht, daß Milzgewebe selbst in Form kleinster Zellverbände die Fähigkeit besitzt, an geeigneten Orten (z.B. Peritonealhöhle, Pleurahöhle, subkutanes Gewebe, Muskellogen ...) Absiedlungen zu bilden, die zu beträchtlicher Größe heranwachsen und zumindest zum Teil die Funktionen einer normalen, gesunden Milz übernehmen können. Diese Eigenschaft hat zwei wichtige klinische Konsequenzen:

- Das Phänomen der Splenose, das heißt der Autotransplantation traumatisch versprengten Milzgewebes nach einer Verletzung des Organs.
- Den Versuch des Chirurgen, durch eine Replantation von Gewebe einer rupturierten Milz in die Bauchhöhle splenektomierter Patienten, einer Art "iatrogenen Optimierung der splenosis peritonei" (245), die negativen Auswirkungen des asplenischen Status genauso wirkungsvoll zu verhindern wie dies erwiesenermaßen durch das heterotope Milzgewebe einer Splenose geschieht.

7.1. Fähigkeit des Milzgewebes zur Regeneration und Arbeitshypertrophie

Tavasolli (277) stellte im Jahr 1973 fest, daß subkutan implantierte autologe Milzfragmente bei splenektomierten Ratten zunächst fast völlig nekrotisch wurden, sich dann aber nach einigen Wochen zu Knötchen entwickelten, deren mikroskopische Struktur von der normalen Milzgewebes nicht zu unterscheiden war.

Die Regeneration ging aus von 3 - 4 undifferenzierten, vermehrungsfähigen mesenchymalen Retikulumzellen, die als kleine Zellverbände an der Oberfläche der Fragmente überlebten und bereits nach 4 - 5 Tagen begannen, ein mikroskopisch einheitliches, erythrocytenhaltiges Bindegewebe zu bilden. Nach 2 - 3 Wochen entwickelte sich die rote Pulpa mit venösen Sinus und Pulpasträngen nach 3 - 4 Wochen das komplizierte Gefäßsystem und nach 5 - 6 Wochen wurden die lymphatischen Strukturen der weißen Pulpa sichtbar.

Die Kapselbildung ging nicht von den Zellen der ursprünglichen Kapsel, sondern von undifferenzierten Zellen des umgebenden subkutanen Gewebes aus. Die Blutversorgung erfolgte über zahlreiche kleine Gefäße, die aus der Umgebung durch die Kapsel in die Regenerate einsprossen, nicht jedoch über ein zentrales sich aufteilendes Gefäß wie bei normalen Milzen und autochtonen Nebennilzen.

Die Gesamtmasse des regenerierten Milzgewebes verhielt sich linear zum Gewicht des implantierten Gewebes, solange eine Fragmentgröße von 100 mg nicht überschritten wurde; oberhalb dieser Grenze nahm das Gewicht der Regenerate wieder ab. Eine interessante Entdeckung war, daß die Gesamtmasse des regenerierten Milzgewebes die Masse der eingepflanzten Gewebestücke um fast 30% überstieg! Diese Beobachtung konnte von Alvarez und Greco (109) nicht bestätigt werden. Sie berichteten, daß intraperitoneale und subkutane Milzregenerate von Ratten das ursprünglich implantierte Gewicht nicht mehr ganz erreichten.

Die erstaunliche Regenerationsfähigkeit von Milzgewebe wurde bereits 1920 von Marine und Manley (169) untersucht; sie

beobachteten bei Kaninchen ein starkes, rasches Wachstum implantierter autologer Milzfragmente, das jedoch nicht stattfand, wenn noch ein Teil der ursprünglichen Milz zurückgelassen wurde. Es scheint sich also bei dem regenerativen Wachstum um einen Prozeß zu handeln, der durch Belastung und Beanspruchung regulierbar ist. Jacob (132) sprach deshalb von einer "work-stimulated hypertrophy".

Derselbe Autor äußerte bereits 1963 die Meinung, daß Ausdehnung und Phagocytosefähigkeit des RES abhängig seien von der von ihm geforderten Leistung; er bewies diese Behauptung, indem er Tiere mit Milzimplantaten einem starken, die Phagocytosefähigkeit des RES beanspruchenden, hämolytischen Dauerstreß unterwarf und anschließend nicht nur eine beachtliche "work-hypertrophy", sondern auch eine normale phagocytotische Aktivität der Regenerate feststellen konnte (133).

Als mögliche Erklärung für den Mechanismus der "work-load-stimulation" des RES führte Jacob die Beobachtung an, daß in vitro die metabolischen Prozesse innerhalb der Leukocyten durch den bloßen Vorgang der Phagocytose beschleunigt werden; er äußerte die Hypothese, daß in analoger Weise auch in vivo die Energie für Mitosen durch eine ähnliche Stimulation des Metabolismus in den retikuloendothelialen Zellen geliefert werden könnte. Auf den Menschen übertragen bedeutet diese Hypothese, daß das Wachstum von Milzimplantaten möglicherweise durch die physiologische Phagocytose von pathologisch veränderten oder überalterten Erythrocyten gefördert und reguliert werden könnte. (128).

Den typischen Fall einer "work-hypertrophie" von Autotransplantaten beschrieb Gill (106) im Jahr 1944: Bei einem 52jährigen Mann, dem Jahre zuvor nach einer Schußverletzung eine rupturierte Milz entfernt worden war, entwickelte sich während eines akuten Malariaanfalls ein rasch wachsender Tumor in der Operationsnarbe, der sich bei jedem weiteren Schub prall elastisch und schmerzhaft vergrößerte und sich histologisch als immunologisch aktives Milzgewebe erwies.

Seither sind zahlreiche weitere Fälle publiziert worden, bei denen durch einen chronischen Belastungsstreß, beispielsweise im Rahmen wiederholter hämolytischer Krisen, eine Hypertrophie heterotopen Milzgewebes verursacht wurde (52).

Böhm (25) spricht von einem regulierten Wachstum von Milzimplantaten, das sich "eindeutig von dem autonomen neoplastischen Wachstum eines Tumors unterscheidet"; dabei überschreite "normalerweise (Ausnahmen bei hämatologischen Erkrankungen) die Gesamtmasse der Autotransplantate das normale Milzgewicht (150 g) nicht".

Wyck (304) weist darauf hin, daß die meisten Faktoren, die experimentell zu einer Splenomegalie führen, auch das Wachstum von Regeneraten fördern können. Zu diesen Faktoren zählt er z.B. einen ausgeprägten Leberschaden oder intravenöse Injektionen von partikulären Makromolekülen.

Der Implantationsort der Milzstücke scheint - im Gegensatz zur Fragmentgröße - für die Regenerate von untergeordneter Bedeutung zu sein, nachdem sowohl im Tierversuch ein gleichartiges Wachstumsverhalten intraperitonealer und subkutaner Implantate beobachtet wurde (109), als auch im klinischen Bereich zahlreiche Fälle von ausgedehnter subkutaner Splenose (meist in Operationsnarben) und intrathorakaler Splenose (oft nach penetrierenden Verletzungen) bekannt sind.

7.2. Die Splenose und ihre Folgen

Die klinischen Erfahrungen mit der Milzreplantation beim Menschen sind noch wesentlich dürftiger als die Erfahrungen mit der Splenose, der "natürlichen Replantation". Da die körperlichen Auswirkungen aber in beiden Fällen im wesentlichen die gleichen sein dürften, werden zuerst die in der Literatur beschriebenen Beobachtungen über die Folgen der Splenose zusammenfassend dargestellt.

7.2.1. Entstehung, Struktur und Häufigkeit von Autotransplantaten

Die zur Splenose führende Autotransplantation von Milzgewebe kommt zustande, wenn einzelne Milzzellen oder Zellverbände während einer (traumatischen oder iatrogenen) Verletzung des Organs in der Peritonealhöhle oder seltener in extraperitonealer Lokalisation versprengt werden.

Die Ausbreitung der Milzzellen wird begünstigt durch intraperitoneale Blutungen oder durch die operierende Hand des Chirurgen und unterliegt dem Einfluß der Schwerkraft, was die häufig beobachtete Ähnlichkeit in der Lokalisationsverteilung mit Peritonealmetastasen erklärt (35, 52, 190).

Die Anzahl der Regeneratknoten schwankt von einigen wenigen bis über 400. Ihre Größe liegt zwischen wenigen mm und etwa 7 cm Durchmesser, überschreitet jedoch selten 3 cm, was auf die schlechte Blutversorgung der Implantate zurückgeführt wird (91). Als wichtigste Implantationsorte werden (in der Reihenfolge ihrer Häufigkeit) die Dünndarmserosa, das Mesenterium und die Zwerchfelloberfläche genannt (35). Extraperitoneale Autotransplantate sind selten; sie befinden sich meist in der Thoraxhöhle, der Lunge oder im subkutanen Fettgewebe (25).

Die Gesamtmasse der Regenerate kann wenige Gramm betragen, in Ausnahmefällen aber auch den Umfang einer normalen Milz erreichen (167, 213).

Histologisch gleicht das heterotope Milzgewebe weitgehend dem der normalen Milz. Mitunter sind die Follikel jedoch unregelmäßig

verteilt und enthalten weniger Keimzentren. Die Trabekel sind manchmal nur unvollständig entwickelt. Im Gegensatz zu den Nebenmilzen, die einen Gefäßpol besitzen, ist bei den Regeneratknoten kein Hilus ausgebildet. Zu- und abführende Gefäße durchdringen die Kapsel an zahlreichen verschiedenen Stellen (25).

Bei Männern wurde eine Splenose doppelt so oft wie bei Frauen gefunden (16). Nach Erfahrungen von Böhm (25), die auf zahlreichen Sektionen beruhen, führt eine traumatische Milzruptur im Kindes- oder Jugendalter häufiger zu einer Autotransplantation von Milzgewebe als im Erwachsenenalter.

Die Diagnose der posttraumatischen Splenose wurde früher zu 83% durch laparotomische Befunde (meist nach abdominellen Beschwerden durch - zum Teil splenotisch bedingte - Verwachsungen), zu 17% durch Sektionsbefunde und selten bei intrathorakaler Splenose durch Röntgenaufnahmen gestellt (35). Es handelte sich zumeist um Zufallsbefunde, die keinerlei Rückschluß auf die tatsächliche Häufigkeit der Autotransplantationen zuließen. Später wurden als präzisere diagnostische Hilfsmittel die Szintigraphie und bestimmte Kennzeichen des Blutbildes eingeführt, die bereits in Kapitel 4.6.3. beschrieben wurden. Bei diesen hämatologischen Markern handelt es sich vor allem um Erythrocyten mit unregelmäßiger Oberfläche ("pitted" erythrocytes), die normalerweise von der gesunden Milz aus dem Blutstrom ausgefiltert werden und deren prozentualer Anteil an den Gesamterythrocyten deshalb ein Maß für die vorhandene Masse funktionstüchtigen Milzgewebes ist (203, 190).

Ähnliches gilt für die Jollykörperchen, deren Menge im allgemeinen mit dem obengenannten Blutbildparameter korreliert (245, 190).

Mit Hilfe der modernen Diagnostika ist es in den letzten Jahren gelungen, die Häufigkeit der Splenose wesentlich exakter als früher zu bestimmen. Die erste diesbezügliche Untersuchung wurde

von Pearson (203) im Jahre 1978 durchgeführt. Es zeigte sich, daß bei 13 von 22 Kindern (60%) , denen die Milz wegen einer Ruptur entfernt worden war, eine beinahe ebenso niedrige Prozentzahl von "pitted erythrocytes" wie in einer Kontrollgruppe gesunder Kinder nachweisbar war, was als Hinweis auf eine Splenose gedeutet wurde. Auch wurden im Blut von 12 dieser 13 Kinder keine Jollykörper gefunden.

5 Patienten mit einer vermuteten Splenose wurden anschließend einer 99m-Tc-Szintigraphie unterzogen, die in allen Fällen eine extrahepatische Anreicherung des Radionuklids in zahlreichen kleinen Knoten erkennen ließ.

Neilan (190) untersuchte das Blut von 17 Erwachsenen und 14 Kindern, an denen mindestens 6 Monate zuvor eine Notsplenektomie durchgeführt worden war, auf das Vorhandensein von "pitted erythrocytes" und von Jollykörpern. Bei 4 Kindern (29%), aber nur einem Erwachsenen wurde ein Blutbild gefunden, das dem einer gesunden Kontrollgruppe entsprach. Der Autor schloß aus seinen Beobachtungen auf eine bessere Regenerationsfähigkeit des kindlichen Milzgewebes. Bei keinem der 5 Patienten mit vermuteter Splenose wurden Jollykörper festgestellt.

Die Abwesenheit von Jollykörpern bei 7 von 21 in der Kindheit wegen eines Milztraumas splenektomierten Patienten betrachtete auch Bonnet-Gajdos (29) als Hinweis auf eine Splenose, die er isotopendiagnostisch zu verifizieren versuchte; die angefertigten Szintigramme zeigten in einem der Fälle keine Anreicherung, in 3 Fällen eine diffuse und in weiteren 3 Fällen eine scharf abgegrenzte, rundliche Anreicherung.

Moncada (6) konnte schließlich mit Hilfe verschiedener diagnostischer Parameter bei 11 von 21 Patienten mit einer vorangegangenen Milzruptur heterotopes, funktionsfähiges Milzgewebe nachweisen.

Die dargestellten Befunde zeigen, daß die Splenose nicht, wie früher angenommen, ein selten auftretendes Phänomen ist, sondern daß mindestens 30 bis 60 % der Patienten davon betroffen sind, die in der Kindheit ein Milztrauma mit anschließender Notsplenektomie mitgemacht hatten.

7.2.2. Funktionsfähigkeit von Autotransplantaten

Verschiedene Beobachtungen haben gezeigt, daß die heterotopen Milz-implantate einer Splenose trotz der geringen Größe der einzelnen Regeneratknoten und der mangelhaften Blutversorgung durch zahlreiche, aber kleinkalibrige Gefäße imstande sind, viele organspezifische Funktionen zu übernehmen.

So scheinen sie wie orthotopes Milzgewebe die Fähigkeit zu besitzen, (durch Produktion, Speicherung und Abbau) die Zahl zellulärer Blutelemente konstant auf einem bestimmten Niveau zu halten. Leukocytose, Lymphocytose und Thrombocytose, typische Erscheinungen des asplenischen Status, sollen bei milzexstirpierten Patienten mit nachgewiesener Splenose nur äußerst selten auftreten (6). Ähnliches gilt für die "pitted erythrocytes", die, wie oben erwähnt, als Hinweis auf eine intakte Filterfunktion in Anwesenheit von heterotopem Milzgewebe ebenso selten sind wie beim Vorhandensein einer normalen Milz.

Das Fehlen von Jollykörpern bei posttraumatisch Splenektomierten mit (laparotomisch oder szintigraphisch) gesicherter Splenose ist eine altbekannte, oft bestätigte Tatsache und Beweis für die Übernahme der "pitting function" durch splenotisches Gewebe (25, 167, 29, 190).

Daß autotransplantierte Milzknötchen außerdem fähig sind, überalterte Erythrocyten aus dem Blutstrom zu entfernen, ergibt sich aus der Tatsache, daß in autopsisch gewonnenen Milzregeneraten oft Hämosiderinpigment festgestellt wird, das mit großer Wahrscheinlichkeit dem Erythrocytenabbau entstammt (52).

Die Phagocytosefähigkeit des heterotopen Milzgewebes läßt sich isotopendiagnostisch eindeutig nachweisen; wie schon beschrieben, vermögen die Implantate die angebotenen radioaktiv markierten Kolloide aufzunehmen, was sich im Szintigramm als diffuse oder umschriebene extrahepatische Anreicherung äußert.

Dies gilt nach Jacobson (134) allerdings nur für Regeneratknoten, deren Durchmesser größer als 3 cm ist, während kleinere Knötchen im Szintigramm nicht unbedingt erkennbar sind.

Die Beteiligung der Milzimplantate am allgemeinen körperlichen Geschehen wurde an mehreren interessanten Fällen demonstriert: Neben der oben erwähnten Mitreaktion bei einer akuten Malaria wurden von Brewster (35) Miliartuberkel und sogar Amyloidablagerungen in Regeneraten beschrieben.

Ein Hinweis auf die immunologische Kompetenz von autotransplantiertem Milzgewebe ergibt sich möglicherweise aus der Beobachtung, daß posttraumatisch Splenektomierte in einem sehr viel kleineren Prozentsatz an den typischen Postsplenektomie-Infektionen erkranken als Patienten, denen die Milz aus anderen Gründen entfernt wurde (siehe Kapitel 4.8.5.).

Als Ursache des geringeren Infektionsrisikos wurde sowohl das Fehlen einer Grundkrankheit als auch ein Infektionsschutz durch heterotopes Milzgewebe diskutiert (6).

Ein Zusammenhang zwischen Splenose und besserer Infektabwehr muß jedoch als fragwürdig gelten, da etliche Berichte veröffentlicht wurden, nach denen bei asplenischen Patienten, die an einer OPSI verstarben, autoptisch die Existenz atopischer Milzimplantate festgestellt wurde.

Die folgende Tabelle zeigt eine kurze Zusammenstellung der publizierten Fälle.

Tabelle 5.

Letale Postsplenektomie-Infektionen bei Patienten mit
autopisch nachgewiesener Splenose

Referenz	Pat:Alter in Jahren	Abstand von der OP in Jahren	Ge- schlecht	Milzregenerate			Infektion		
				Anzahl	größter Durchmesser	größtes Gewicht	Gesamt- Gewicht	Ort	Erreger
25	8	1	m	viele	7 mm	-	-	Sepsis	Pneumokokken
25	12	8	w	100	2,6 cm	3 g	-	"	"
25	19	9	m	viele	4,5 cm	4,2 g	92 g	"	"
104	11	7	w	einige	-	12 g	-	"	"
240	23	16	m	viele	3,5 cm	-	15 g	"	"
250	Kind	-	-	viele	-	-	15 g	"	H.influenzae
68	16	7	m	40	3 cm	-	-	Pneu- monie	Streptokokken

Aus Tabelle 5 wird ersichtlich, daß selbst Autotransplantate mit einem Gesamtgewicht von 92 g die Funktion einer gesunden Milz in der Bekämpfung schwerer Infektionen nicht übernehmen können. Der Grund hierfür liegt wahrscheinlich in der Art der Blutversorgung der Regenerate, die eine effektive Ausfilterung von Bakterien kaum zulassen dürfte (213).

Eine weitere Information über den Einfluß einer Splenose auf das immunologische System erhält man durch Berichte, die die Serumkonzentration verschiedener Abwehrstoffe (IgG, IgA, IgM, C₃, C₄) von Patienten mit einer Splenektomie aus nicht traumatischer Indikation den entsprechenden Befunden von Patienten gegenüberstellen, denen die Milz wegen einer Ruptur entfernt wurde und bei denen in einem gewissen Prozentsatz die Existenz einer Splenose angenommen werden kann (297, 237, 192, 152).

Die Untersucher stellten zwar die bekannten, nach Splenektomie in der Regel zu beobachtenden Veränderungen der Serumspiegel fest, fanden aber übereinstimmend keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Indikationsgruppen.

Anders verhält es sich mit dem Opsonin Tuftsin, bei dem es sich im Gegensatz zu den Immunglobulinen und Komplementfaktoren wahrscheinlich um ein milzspezifisches Produkt handelt.

Spirer (258) untersuchte mit einem RIA-Test die Konzentration von Tuftsin im Serum von 108 asplenischen Patienten; er stellte in einem Kollektiv mit Milztrauma einen Durchschnittswert von 234,34 ng/ml fest, was dem Wert gesunder Kontrollpersonen von 255,71 ng/ml entsprach, während in einem Kollektiv mit Splenektomien aus internistischer Indikation die Konzentration auf 118 ng/ml vermindert war.

Zu ähnlichen Ergebnissen kam Constantopoulos (55), der bei 18 von 20 wegen hämatologischer Erkrankungen milzexstirpierten Kindern erniedrigte, bei 3 Patienten mit posttraumatischer Splenektomie normale Tuftsintiter fand.

Beide Autoren deuten die Normalisierung der Werte bei den Patienten, denen die Milz wegen eines Traumas entfernt wurde, als mögliche Folge einer Splenose.

Autotransplantiertes Milzgewebe scheint nicht nur physiologische, sondern auch pathophysiologische Funktionen der Milz ausüben zu können. So berichtet Evans (87) von zwei splenektomierten Patienten, die an einem hämolytischen Ikterus, bzw. einem M.Werlhof erkrankten (beides Krankheiten, in deren Pathogenese die Milz wahrscheinlich einen wesentlichen Faktor darstellt) und in deren Bauchhöhle später autoptisch eine Splenose festgestellt wurde.

Fleming (91) beschrieb den Fall eines Patienten, der einige Jahre nach einem unbehandelten Milztrauma wegen eines Felty-Syndroms splenektomiert wurde; die mangelhafte Besserung der Erkrankung und das Fehlen von Jollykörperchen im peripheren Blutbild führten zur Verdachtsdiagnose einer Splenose, die durch die Laparotomie bestätigt werden konnte.

Zusammenfassung

Die sich aus traumatisch versprengtem Milzgewebe entwickelnden Regenerate, die bei etwa 30 bis 60% aller nach einer Milzruptur notsplenektomierten Kinder nachweisbar sind, gleichen histologisch normalem Milzgewebe und sind imstande, verschiedene lienale Funktionen auszuüben:

- Verhinderung einer Postsplenektomie-Leukocytose, -Thrombocytose und -Lymphocytose
- Entfernung erythrocytärer Einschlusskörper und Erythrocytenabbau
- Phagocytose von Radiokolloiden (nur bei Milzknoten mit mehr als 3 cm Durchmesser)
- wahrscheinlich Synthese des Opsonins Tuftsin

Der Infektionsschutz ist unvollständig, da trotz nachgewiesener Milzregenerate Postsplenektomie-Infektionen mit tödlichem Ausgang auftreten können.

7.3: Die Replantation und ihre Auswirkungen auf den tierischen und menschlichen Organismus

Die Erkenntnis, daß die Splenose nicht, wie früher angenommen, eine Krankheit darstellt, sondern eher einen "Versuch des Körpers, den asplenischen Status zu vermeiden" (35), führte in den letzten Jahren zu einem wachsenden Interesse an der Möglichkeit, durch eine iatrogene Implantation von Teilen einer rupturierten Milz eine "künstliche Splenose" zu induzieren.

7.3.1. Erfahrungen im Tierversuch

Die ersten Versuche einer Milzreplantation (im Jahr 1883) stammen von Griffini und Tizzoni (110), die in die Milz eines Hundes zahlreiche Einschnitte machten und später viele "milz-ähnliche" Knötchen in der Bauchhöhle fanden. Von Steubenrauch (262) berichtete 1920 über ein Experiment, bei dem er im Peritonealraum splenektomierter Hunde zerquetschtes Milzparenchym verteilte und drei Monate später dort Milzregenerate nachweisen konnte. Marine und Manley (169) bewiesen 1917 als erste die Möglichkeit des Wachstums subkutaner Implantate. Sie stellten fest, daß die Regenerationsfähigkeit des Milzgewebes mit wachsendem Alter der Versuchstiere abnahm und daß überhaupt kein Wachstum stattfand, wenn nicht vorher die gesamte Milz entfernt worden war.

Bereits im Jahr 1939 verfolgte Perla (205) mikroskopisch den Vorgang der Regeneration von Milzimplantaten beim Kaninchen und beschrieb ihn bereits in ähnlicher Weise wie in neueren Arbeiten. Weitere Experimente veranlaßten den gleichen Autor zu der Vermutung, daß sich im Hypophysenvorderlappen ein die Milz stimulierender Faktor befinden müsse, dessen Isolation Perla angeblich in einem Extrakt mit Gonadotropinen und Wachstumshormonen gelang. Garamella und Hay (94) berichteten im Jahr 1954 über den gelungenen Versuch, Milzgewebe in den Perikardsack junger Hunde zu implantieren; ihr Interesse galt dabei der Frage, ob durch gut vaskularisierte Regenerate die Blutversorgung des Myokards verbessert werden könne.

In den letzten Jahrzehnten wurden dann vornehmlich Tierexperimente durchgeführt, die nicht nur die Regenerationsfähigkeit des eingepflanzten Milzgewebes untersuchten, sondern auch dessen Funktionsfähigkeit im Bezug auf Normalisierung des typischen Post-splenektomie-Blutbildes, Abfilterung und Phagocytose von Bakterien und Kolloiden, zellgebundener Immunität, Produktion von Immunglobulinen und Interferon, opsonierende Aktivität und Schutz vor bakteriellen Infektionen.

7.3.1.1. Hämatologische Funktionen und Phagocytosefähigkeit von Milzregeneraten

Palmer (200) zeigte an Ratten, daß eine Milzexstirpation wie beim Menschen zu einer Leukocytose führt, diese Reaktion aber ausbleibt, wenn 1/10 der Milz in die Bauchhaut replantiert wird. Über ähnliche Resultate berichtete auch Sen (244), der in Tierversuchen durch eine Implantation von Milzgewebe vor oder direkt nach einer totalen Splenektomie einen anschließenden Leukocytenanstieg verhindern konnte.

Wie Streicher (271) feststellte, kann durch eine Milzreplantation die reaktive Leukocytose nach Aderlaß, die beim splenektomierten Tier pathologisch vermindert ist, wieder zu einem normalen Verlauf gebracht werden.

Nach Untersuchungen von Smidt (252) bleibt der bei splenektomierten Kaninchen zu erwartende postoperative Anstieg von Thrombocytenzahl und -durchmesser aus, wenn den Tieren nach der Milzexstirpation das gesamte Milzgewebe in kleinen Stücken peritoneal oder subkutan implantiert wird.

Durch Widmann (294) wurde die Fähigkeit von Regeneraten bewiesen, Jollykörperchen aus den Erythrocyten zu entfernen, durch Jacob (133) und Pabst (198) ihre große Effektivität im Abbau geschädigter Erythrocyten. Williams (296) pflanzte autologes Milzparenchym in ein Kaninchenohr und wies später in dem Implantat Makrophagen mit phagocytierten Erythrocyten nach.

Verschiedene Versuchsreihen weisen auf die Fähigkeit von Milzregeneraten hin, Radiokolloide oder Tuscheartikel aufzunehmen und zu speichern (198, 238, 165). Intravenös injizierte Tuscheartikel können nach kurzer Zeit in den Makrophagen der Marginalzone von Implantaten nachgewiesen werden (198).

7.3.1.2. Immunologische Funktionen von Milzregeneraten

Die phagocytotische Aktivität heterotoper Milzknoten wird nicht nur durch eine funktionierende Zellsequestration und Speicherung von Kolloiden erkennbar, sondern auch durch eine erstaunliche Effektivität in der Ausfilterung und Zerstörung von Mikroorganismen.

Bakterienclearance

Cooney (57) implantierte Ratten das gesamte, in 4 gleiche Stücke zerteilte Milzgewebe in das Peritoneum und infizierte die Tiere 4 bis 5 Wochen später mit einer Dosis von $2,4 \text{ bis } 8 \times 10^5$ Typ-1 - Pneumokokken. 8 Stunden nach der Injektion waren im Blut der Kontrolltiere keine Bakterien mehr nachweisbar, während die Clearance bei replantierten Ratten zwar nicht vollständig, aber signifikant höher war als bei total splenektomierten Tieren. 3 Ratten mit Milzimplantaten wurden mit lebenden, radioaktiv markierten Pneumokokken intravenös infiziert und nach 30 Minuten getötet; eine anschließende Autoradiographie von Blut, Leber und Regeneratknoten zeigte eine 10 bis 30 mal höhere Bakterienkonzentration in den Regeneraten als in der Leber.

Der selbe Autor (58) wiederholte später den zuletzt beschriebenen Versuch, bezog aber diesmal auch eine Gruppe hemisplenektomierter Ratten mit ein; der Einfluß des Operationstyps auf die Speicherung der radioaktiv markierten Pneumokokken wurde durch das Verhältnis der radioaktiven Strahlung von Milzgewebe und Blut (Milz/Blut-Ratio) bestimmt.

Dieser Wert war bei Tieren mit vollständiger oder halber Milz gleich hoch, bei den total splenektomierten und replantierten

Ratten signifikant und unterschiedslos niedriger. Die autochtonen Milzfragmente schienen also in der Clearance der Bakterien wesentlich erfolgreicher zu sein als die heterotopen Fragmente.

Fasching (88) injizierte Ratten, die unter den gleichen Bedingungen wie im ersten beschriebenen Versuch operiert wurden, intravenös eine physiologische Dosis von 10 bis 20 Typ - 1 - Pneumokokken. Während die Clearance der Kontrollgruppe 100 % betrug, wurde bei den replantierten und total splenektomierten Ratten ein linearer zeitlicher Anstieg der Bakterienkonzentration im Blut festgestellt; trotzdem war nach 8 Stunden die Clearance bei den Tieren mit Implantaten signifikant höher, bei zwei Tieren sogar vollständig.

Zelluläre und humorale Immunität

Schwartz (238) untersuchte die Fähigkeit von heterotopem Milzgewebe zur zellvermittelten Immunität, indem er Zellen aus Regeneraten mit Schaftser erythrocyten mischte und den Grad der Hemmung der Migrationstätigkeit bestimmte; er erhielt dabei gleiche Resultate wie in einem parallel laufenden Kontrollsystem. Den Einfluß von Milzimplantaten auf die humorale Immunität prüften Gottlob und Donas (106): Sie konnten bei Versuchstieren 5 Monate nach einer erfolgreichen Replantation signifikant höhere Serumkonzentrationen von IgM nachweisen als bei einem total splenektomierten Vergleichskollektiv.

Pabst (198) erbrachte den histologischen Beweis, daß replantiertes Milzgewebe prinzipiell zur Immunreaktion befähigt ist: Nach einer intravenösen Injektion von Schafser erythrocyten fand er in Milzregeneraten von Ratten eine starke Vermehrung und Vergrößerung der Keimzentren und eine Anhäufung von Plasmazellen in der roten Pulpa.

Produktion von Antikörpern gegen heterologe Zellen

Schwartz (238) bestimmte den Serumspiegel heterophiler Antikörper gegen intravenös injizierte Schafser erythrocyten bei nicht operierten

Tieren, splenektomierten Tieren und Ratten, denen er $1/3$ des zerschnittenen Milzgewebes intraperitoneal, subkutan oder omental eingepflanzt hatte jeweils vor und nach einer Immunisierung. Während das Kontrollkollektiv einen starken, das asplenische Kollektiv keinerlei Anstieg des Antikörpertiters erkennen ließ, hatten die replantierten Ratten einen Titer, der zwar deutlich höher als vor der Erythrocyteninjektion war, die Höhe des Titers der Kontrollratten aber nicht erreichte. Die subkutanen Implantate erwiesen sich dabei den Implantaten der Peritonealhöhle und Omentumfalte deutlich unterlegen.

Pringle (210) führte einen ähnlichen Versuch an 5 Gruppen von Versuchstieren durch, die unterschiedlichen Operationen unterzogen worden waren: Scheinoperation, 30 % - Teilsplenektomie, 90 % - Teilsplenektomie, totale Splenektomie und Replantation eines kleinen Milzstücks subkutan, in eine Muskelloge oder in eine Omentumfalte.

Es zeigte sich, daß die Tiere mit subkutanen oder intramuskulären Milzregeneraten nach Injektion heterologer Erythrocyten eine ebenso unzureichende Immunantwort aufwiesen wie die total splenektomierten Ratten. Die Peritonealimplantate zeigten eine geringe Wirksamkeit, die nach 3 Monaten ihr Maximum erreichte und danach wieder abfiel; nach 6 Monaten war zwischen diesem Kollektiv und dem asplenischen Kollektiv bereits kein signifikanter Unterschied des Antikörpertiters mehr feststellbar. Die Funktion der autochthonen Milzfragmente verbesserte sich dagegen ständig, so daß sich nach 6 Monaten die Immunantwort der 50 % - teilsplenektomierten Ratten von der Immunantwort der scheinoperierten Tiere nicht mehr signifikant unterschied.

Ähnliche Versuche mit Schafserythrocyten als Antigen wurden auch von Bowman (32) und Likhite (159) durchgeführt; beide Autoren stellten eine relativ hohe Effektivität von peritonealen Milzreplantaten fest.

Produktion von Antikörpern gegen pathogene Mikroorganismen

Von großer Bedeutung für die klinische Praxis sind - angesichts der häufigen Pneumokokkeninfektionen asplenischer Patienten - Experimente, die sich mit der Immunantwort milzreplantiert Tiere auf eine iatrogene Pneumokokkeninfektion befassen.

Fasching (88) infizierte 3 verschiedene Kollektive von nicht operierten Ratten, total splenektomierten Ratten und Tieren, denen das gesamte fragmentierte Milzgewebe retroperitoneal implantiert wurde, einen Monat nach der Operation mit einer Dosis von 10^7 Pneumokokken; alle Versuchstiere waren einige Monate zuvor durch eine intramuskuläre Injektion von abgetöteten Pneumokokken immunisiert worden.

Wie zu erwarten, erreichten die Kontrolltiere bei der Reimmunisierung den höchsten Antikörpertiter, doch war der Titer in der Gruppe der milzreplantierten Ratten immer noch signifikant höher als in der Gruppe der total splenektomierten Ratten.

Cooney (58) verwandte in seinem Experiment die gleiche Versuchsanordnung, bezog aber ein Kollektiv von 50 % - teilsplenektomierten Tieren mit ein. Die Immunantwort auf die Reimmunisierung war bei den Tieren mit halbiertem Milz genau so stark ausgeprägt wie bei den nicht operierten Tieren. Dagegen wurden in der Gruppe der milzreplantierten Ratten wie in der Gruppe der total splenektomierten Tiere sehr niedrige Antikörpertiter festgestellt; zwischen den beiden Kollektiven bestand kein statistisch signifikanter Unterschied.

Von einem interessanten Experiment berichtete Likhite (161) im Jahre 1973. Er beobachtete, daß Ratten mit einem subkutanen Implantat von etwa 30 % des ursprünglichen Milzgewebes im Gegensatz zu total splenektomierten Tieren eine völlig normale Aktivität der Serumopsonine und leukophilen Gammaglobuline in Bezug auf Pneumokokken zeigten.

Lair (147) untersuchte den Interferontiter von congenital asplenischen Mäusen; einem Teil der Tiere wurden unmittelbar nach der Geburt $15 \text{ bis } 23 \times 10^6$ Milzzellen injiziert, deren Entwicklung zu Regeneratknoten später autoptisch bewiesen werden

konnte. Nach einer Infizierung mit dem Newcastle disease virus reagierten die replantierten Tiere mit einem nahezu normalen Titeranstieg, während die unbehandelten asplenischen Mäuse keinerlei Interferon produzierten.

Infektionsabwehr

Ob und wie die Virulenz verschiedener Infektionserreger durch Milzregenerate beeinflusst wird, war bei der Wichtigkeit der Fragestellung Gegenstand zahlreicher Experimente. Die bekanntesten sollen im folgenden aufgeführt werden, um einen möglichen, in allen Experimenten durchgehend feststellbaren Einfluß von Erregermenge und -art, Infektionsort und -zeitpunkt, sowie Masse und Lokalisation der Implantate herauszufinden.

Perla (206) zeigte bereits im Jahr 1930, daß Ratten mit Bauchhautimplantaten eine iatrogene Infektion mit Bartonella muris überstanden, der sämtliche total splenektomierten Tiere unterlagen. Diese Resultate konnten von Crosby und Benjamin (63) bei abweichenden experimentellen Bedingungen nicht bestätigt werden.

Cooney (58) konnte nachweisen, daß bei intravenöser Injektion einer geringen Pneumokokkendosis ($1,5 \times 10^3$) die Überlebenszeit von Ratten mit einer retroperitonealen Replantation des gesamten Milzgewebes signifikant höher war als die von total splenektomierten Ratten; bei höheren Bakterienmengen ($6,5 \times 10^5$) wurde die Überlebenszeit nur durch um 50 % verkleinerte, autochtone Milzfragmente, nicht jedoch durch Implantate verlängert.

Greco (109) infizierte verschiedene Kollektive von Ratten intravenös mit Typ - 25 - Pneumokokken und bestimmte die mittlere letale Dosis. Autochtone Milzfragmente erwiesen sich als ebenso wirkungsvoll wie vollständige Milzen, während Implantate - wie bei Cooney-keinerlei schützenden Effekt zeigten (Tabelle 6).

Fasching (88) berichtete, daß in einer Gruppe von total splenektomierten Ratten nur 6 %, in einer anderen Gruppe von milzreplantierten Ratten jedoch 33 % eine intravenöse Injektion von 10^7 Typ - 1 - Pneumokokken länger als 32 Stunden überlebten.

Dagegen fand Schwartz (239), daß die Mortalität von Ratten, die mit verschiedenen Pneumokokkenmengen (4×10^3 - 4×10^6) infiziert wurden, bei keiner Bakteriendosis durch Milzimplantate gesenkt wurde (Tabelle 6).

Cooney (57) konnte nur während der ersten 24 Stunden nach einer Injektion von Pneumokokken eine Verlängerung der Lebensdauer von Tieren mit Replantaten gegenüber total splenektomierten Tieren beobachten. Später war kein signifikanter Unterschied mehr festzustellen.

Dickerman (76) verwandte zur Infizierung von Mäusen eine aerosolierte Suspension von Typ-3 - Pneumokokken. Bei einem pulmonalen Infektionsweg sollte theoretisch die Anwesenheit immunkompetenten Milzgewebes eine geringere Rolle spielen als bei intravenöser Infizierung. Es zeigte sich jedoch, daß eine Replantation von 50 % bzw. 100 % des Milzgewebes die Mortalität der Tiere zwar erheblich senken konnte, daß aber vollständige Milzen auch bei inhalativer Infektion dennoch einen signifikant besseren Infektionsschutz boten (Tabelle 6).

Zum Abschluß der Versuchsbeschreibungen noch ein Experiment mit uneingeschränkt positivem Resultat: Likhite (162) stellte fest, daß nach einer Infektion mit Typ - 3 - Pneumokokken die Anzahl der Überlebenden in einer Gruppe nicht operierter Tiere und einer Gruppe von Tieren mit subkutanen Milzimplantaten identisch war.

Die auffallende Uneinheitlichkeit der Versuchsergebnisse hängt vielleicht mit der Verschiedenheit der experimentellen Bedingungen zusammen, von der die folgende Tabelle ein Bild geben soll.

Tabelle 6.

Fähigkeit von Milzreimplantaten zum Schutz vor iatrogenen
Pneumokokkeninfektionen im Tierversuch

Referenz	Abstand zwischen OP und Infektion	Infektions- weg	Pneumokokken		Replante		Untersucher Parameter	Funktion der Replante
			Dosis	Serotyp	Lokalisation	Anteil an Milzmasse		
58	5 Wo	intravenös	$1,5 \cdot 10^3$	1	retroperitoneal	100 %	Überlebenszeit	gut
58	5 Wo	"	$6,5 \cdot 10^5$	1	"	100 %	"	schlecht
109	-	"	$2 \cdot 10^4$ - $2 \cdot 10^8$	25	subkutan	100 %	LD 50	schlecht
88	1 Jahr	"	10^7	1	retroperitoneal	100 %	Überlebensrate	gut
239	18 Wo	"	$4 \cdot 10^3$ - $4 \cdot 10^6$	25	peritoneal	-	"	schlecht
57	4-5 Wo	"	-	1	retroperitoneal	100 %	"	nur anfangs gut
76	8 Wo	inhalativ	-	3	peritoneal	50-100 %	"proportional hazard model"	gut
162	3 Mon	intravenös	-	3	subkutan	30 %	Überlebensrate	sehr gut

Weder der zeitliche Abstand zwischen Operation und Infektion, noch die Erregermenge, noch Ort oder Masse der Implantate zeigen einen einheitlichen Einfluß auf die Resultate der Experimente. Auffallend ist, daß bei beiden Versuchen, die mit Pneumokokken vom Serotyp 25 arbeiteten, die Schutzfunktion der Milzregenerate sehr unzureichend war.

Alle Berichte stimmen in der Tatsache überein, daß autochtone Milzfragmente (nach Teilsplenektomie) in der Wirksamkeit den heterotopen Milzregeneraten weitaus überlegen sind.

7.3.2. Klinische Erfahrung am Menschen

Nachdem Technik und Auswirkungen der Milzreplantation im Tierexperiment ausgiebig untersucht worden waren, wurde im Jahr 1968 die erste entsprechende Operation am Menschen durchgeführt: Benjamin (18) entfernte einem vierjährigen Kind die Milz wegen einer progressiven Splenomegalie und Anämie (an der die Milz pathogenetisch beteiligt war) und implantierte anschließend drei Milzstücke von 3 x 4 x 12 cm Ausdehnung mit einem Gesamtgewicht von 51 g (etwa 50 % der ursprünglichen Organmasse) in das vordere Rectuskompartiment der Peritonealhöhle.

Ein 99m - Tc - Szintigramm 13 Monate nach dem Eingriff zeigte Anreicherungen an den Implantationsorten. Erythrokinetische Studien ließen erkennen, daß die Regeneratknoten mehr ⁵⁹Fe und ⁵¹Cr aufnahmen als das Knochenmark.

Aigner (1) mußte im Jahr 1979 ein neugeborenes Mädchen wegen einer geburtstraumatischen Milzruptur splenektomieren. Nachdem er rund 25 % des Milzgewebes auf eine Teilchengröße von etwa 1 mm homogenisiert hatte, implantierte er den Milzbrei zum Teil in chirurgisch angelegte Peritonealtaschen, injizierte ihn zum anderen Teil transperitoneal in die Bauchdecke.

Der postoperative Verlauf war komplikationslos. Die Serumkonzentration der Immunglobuline IgG, IgA, IgM und der Komplementfaktoren C₃ und C₄ zeigte nach dem Eingriff einen kurzen Anstieg, der wahrscheinlich transfusionsbedingt war, kehrte aber in der neunten postoperativen Woche zu den altersentsprechenden Normwerten zurück. Auch nach 13 Monaten wurden keine von der Norm

abweichenden Befunde festgestellt; insbesondere war der IgM-Spiegel nicht erniedrigt.

Die postoperativ erhöhte Serumkonzentration von Immunkomplexen, Zeichen einer unzureichenden Clearance, normalisierte sich nach wenigen Wochen. Wie nach den meisten Milzexstirpationen war einige Tage nach dem Eingriff eine ausgeprägte Thrombocytose von nahezu $1\,000\,000/\text{mm}^3$ zu beobachten; 5 Monate später hatte sich die Zahl der Blutplättchen auf einen immer noch erhöhten Wert von $595\,000/\text{mm}^3$ eingependelt. Jollykörper waren zu keinem Zeitpunkt nachweisbar.

Eine Milzszintigraphie im fünften postoperativen Monat bestätigte die Existenz von Regeneratknoten an den Orten der Implantation. Bei dem Kind blieben somit außer der Thrombocytose die typischen Symptome des asplenischen Status (IgM-Verminderung, Jollykörper u.s.w.) aus.

Vom gleichen Chirurgenteam (2) wurde später bei 6 weiteren Kindern im Alter zwischen 4 und 13 Jahren nach einer posttraumatischen Splenektomie homogenisiertes Milzgewebe in Mengen von 12 - 15 ml zwischen die beiden Omentalblätter implantiert. Wie der Autor berichtet, sprach "das Verhalten von IgM, Thrombocyten und Immunkomplexen wiederum für das Vorhandensein von Milzgewebe, welches nach 4 Monaten schließlich auch szintigraphisch nachgewiesen werden konnte".

Seufert (245) führte seit dem Jahr 1980 bei 7 polytraumatisierten Patienten im Alter von 6 bis 43 Jahren eine Milzreplantation durch, indem er 30 % (beim ersten Fall) bzw. 100 % (bei den weiteren Fällen) des verfügbaren Gewebes mit einer Raspel zerkleinerte und den Milzbrei mit einem Löffel dünn auf dem ausgebreiteten großen Netz verteilte. Der zusätzliche Zeitaufwand betrug etwa 15 Minuten.

2 Patienten verstarben an den Folgen ihrer Verletzungen, bei den übrigen war der postoperative Verlauf ungestört.

Die Zahl der "pitted erythrocytes" und der Jollykörper enthaltenden Erythrocyten stieg nach dem Eingriff zunächst stark an, um dann allmählich wieder abzufallen und nach 4 Monaten die

Normalwerte zu erreichen. Bei dem ersten Patienten, dem nur 1/3

der Milz replantiert worden war, blieb die Zahl der "pitted erythrocytes" jedoch grenzwertig hoch.

Differentialblutbild, Thrombocytenzahl und Immunelektrophorese ergaben im fünften postoperativen Monat keine von der Norm abweichenden Befunde.

In allen Fällen bewies eine Szintigraphie mit 99^{m} - Tc - markierten Human-Serumalbumin-Millimikrosphären und phagocytotische und proteolytische Aktivität der Regenerate.

Zusammenfassung

Im Tierversuch wurde die Fähigkeit von heterotopen Milzregeneraten nachgewiesen

- die typischen Veränderungen des Postsplenektomie-Blutbilds (Leukocytose, Thrombocytose) zu verhindern
- Erythrocyten abzubauen
- Tuschepartikel, Radiokolloide und Bakterien zu sequestrieren und phagocytieren
- Antikörper gegen intravenös injizierte heterologe Zellen und Mikroorganismen zu produzieren.

Ein effektiver Schutz vor iatrogenen Pneumokokkeninfektionen durch Replantate konnte nur bei der Hälfte der entsprechenden Experimente nachgewiesen werden; dabei zeigten orthotope Milzfragmente nach Teilsplenektomie eine bessere Wirksamkeit als heterotope Milzregenerate.

Beim Menschen wurde die Funktionsfähigkeit reimplantierten, heterotopen Milzgewebes auf folgenden Gebieten bewiesen:

- Blutbildung
- Entfernung erythrocytärer Einschlusskörper und Abbau pathologischer Erythrocyten
- Verhinderung einer postoperativen Leukocytose und Thrombocytose
- Anreicherung von Radiokolloiden
- Phagocytose und Proteolyse von Human-Serumalbumin-Millimikrosphären.

Eine Beurteilung der Immunkompetenz ist aufgrund der geringen Fallzahl noch nicht möglich.

8. UNTERSUCHUNGEN AN SPLENEKTOMIERTEN PATIENTEN DER KINDERCHIRURGISCHEN KLINIK UND KINDERKLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN IM DR. VON HAUNERSCHEN KINDERSPITAL UND DER KINDERCHIRURGISCHEN KLINIK DER STÄDT. KINDERKLINIKEN MÜNCHEN-SCHWABING

8.1. Untersuchungsgruppen und -methoden

Untersuchungsgruppen:

Ein Kollektiv von 161 in den Jahren 1967 bis 1980 splenektomierten Patienten der Kinderklinik der Universität München wurde hinsichtlich Grunderkrankung, Operationsalter und Geschlechtsverteilung analysiert. Den 150 verfügbaren Krankenakten wurden Angaben zur Anamnese der Patienten sowie verschiedene Laborwerte (Blutbild, Elektrophorese, Enzymaktivitäten, Serumkonzentration von Immunglobulinen und Komplementfaktoren) entnommen.

101 Patienten wurde brieflich ein Termin zu einer Nachuntersuchung gegeben, der von 79 der angeschriebenen Kinder und Jugendlichen wahrgenommen wurde. Da die Milzruptur als eine für die Studie wesentliche Operationsindikation im Kollektiv der Universitätskinderklinik relativ gering vertreten war, wurden zusätzlich 10 Patienten (davon 9 mit Milzruptur) der Kinderchirurgischen Klinik des Städt. Krankenhauses München-Schwabing (Direktor Prof.Dr.Singer) nachuntersucht.

Den 89 erschienenen Patienten und 2 begleitenden splenektomierten Müttern wurde venös Blut entnommen und ein großes Blutbild erstellt, wobei besonders auf die Anwesenheit von Jollykörpern in den Erythrocyten geachtet wurde.

Die Seren wurden eingefroren und später bei allen 91 Patienten die Konzentration der Immunglobuline IgG, IgA und IgM untersucht. Bei 81 Patienten wurde zusätzlich der Serumspiegel der Komplementfaktoren C₃ und C₄, bei 61 die Konzentration der Serumproteine α 1-Antitrypsin und Transferrin gemessen. In 25 Fällen wurde die Titerhöhe

von Antikörpern gegen verschiedene gramnegative Bakterien (E.coli, Klebsiella, Proteus, Pseudomonas aer.) bestimmt. Eine Elektrophorese der Serumproteine wurde bei 29 Patienten durchgeführt. 68 splenektomierte Kinder und Jugendliche wurden mit Hilfe eines halbstandardisierten Fragebogens über subjektives Befinden und körperliche Beschwerden interviewt.

Untersuchungsmethoden:

Hb-Spiegel, Hämatokrit, Erythrocytenzahl, MCV und Leukocytenzahl wurden mit einem elektronischen Zählgerät der Firma Coulter Electronics untersucht, die Thrombocytenzahl in einer Zählkammer bestimmt. Das Differentialblutbild wurde an einem Blutaussstrich ausgezählt. Die elektrophoretische Auftrennung der Serumproteine geschah in einer Elektrophoresekammer der Firma Beckmann Instruments.

Die Messung des IgE-Spiegels erfolgte mit Hilfe eines Radio-Immuno-Assays, die Bestimmung der Antikörpertiter gegen gramnegative Bakterien mit der Methode der indirekten Hämagglutination.

Die Serumkonzentrationen von IgG, IgA, IgM, C₃, C₄, α_1 -Antitrypsin (AAT) und Transferrin (TRF) wurden mit einem halbautomatischen Gerät der Firma Beckmann Instruments bestimmt, das nach dem Prinzip der kinetischen Nephelometrie arbeitet. Diese Methode beruht auf der Messung der Intensitätszunahme von Licht, das von in Suspension gelösten Partikeln gestreut wird, die infolge einer Reaktion zwischen Serumantikörper und zugegebenem Antiantikörper entstehen. Die Zuwachsrate der Lichtintensität wird von einem Computer in geläufige Einheiten umgerechnet und ausgedruckt. Zur Bestimmung der Meßgenauigkeit wurde die Konzentration aller 7 Serumproteine in jeweils 10 Serumproben zu drei verschiedenen Zeitpunkten gemessen und aus den festgestellten Werten verschiedene meßtechnische Parameter (gemittelter Wert von Standardabweichung, Standardfehler, absolutem und relativem Variationskoeffizienten) berechnet (Tabelle 7).

Als aussagekräftigstes Streuungsmaß zeugt der relative Variationskoeffizient mit Werten zwischen 1,8 % und 5,6 % von einer hohen Meßgenauigkeit des verwendeten Instruments bei allen 7 untersuchten Stoffklassen.

Tabelle 7.

Meßgenauigkeit des Nephelometers bei der
Bestimmung der Serumkonzentration von IgG, IgA, IgM, C₃, C₄,
 α_1 -Antitrypsin und Transferrin

Stoff- klasse	Standard- abweichung S (mg/dl)	Standard- fehler (mg/dl)	Variations- koeffizient	rel. Variations- koeffizient
IgG	35,8	20,4	0,026	1,8 %
IgA	12,4	7,2	0,043	3,0 %
IgM	6,5	3,7	0,063	4,5 %
C ₃	7,9	4,6	0,039	2,8 %
C ₄	3,1	1,8	0,078	5,6 %
AAT	7,5	4,3	0,032	2,3 %
TRF	14,7	8,5	0,035	2,5 %

8.2. Grunderkrankungen, Operationsalter und Geschlechtsverteilung in einem Kollektiv von 161 splenektomierten, pädiatrischen Patienten

In der Kinderklinik der Universität München wurde in den Jahren 1967 bis einschließlich 1981 161 Kindern und Jugendlichen im Alter zwischen 3 Tagen und 18 1/2 Jahren die Milz entfernt. Männliches und weibliches Geschlecht waren etwa gleich häufig vertreten (83:78).

Die Indikationen zur Splenektomie waren folgendermaßen auf die einzelnen Grunderkrankungen verteilt (Tabelle 8):

Mit 19% stand die hereditäre Sphärocytose deutlich im Vordergrund, gefolgt vom M.Hodgkin mit 14 %, der traumatischen Milzruptur mit 12 %, der portalen Hypertension (12%), der idiopathischen Thrombocytopenie (6%) und verschiedenen nicht sphärocytären Anämien wie Thalassämie, autoimmunhämolytischen Anämien, Enzymdefekten. Eine isolierte Milzerkrankung oder ein Nephroblastom stellten bei 5 bzw. 4 Kindern die Indikation zur Splenektomie dar. 4 Patienten mußte die Milz aus technischen Gründen im Rahmen verschiedener abdomineller Eingriffe (Operation einer Omphalocele, Pankreasruptur, Pankreascyste, Magenperforation) entfernt werden (siehe Kap. 8.3.). Als seltene Grunderkrankungen sind noch zu nennen: Splenomegalie unbekannter Ätiologie (3 Kinder), CML (2 Kinder), Neuroblastom, Lymphohistiocytose, M.Gaucher, chronische Malaria, Kasabach-Meritt-Syndrom (jeweils 1 Fall).

Eine ungleiche Geschlechtsverteilung zeigte sich nur bei der Lymphogranulomatose mit einem Überwiegen der männlichen Patienten (74%) ; diese Geschlechtsdifferenz entspricht der allgemeinen klinischen Erfahrung.

Das Durchschnittsalter der Patienten lag bei 8 Jahren. 13 Kinder waren zum Zeitpunkt der Operation jünger als 2 Jahre, 49 Kinder jünger als 6 Jahre (Tabelle 9).

Tabelle 8. Verteilung der Grundkrankheiten bei 161 Patienten mit Splenektomie

Grundkrankheit	n	%	männlich	weiblich
			n (%)	n (%)
Sphärocytose	47	29,2	22 (46,8)	25 (53,2)
M. Hodgkin	23	14,3	17 (73,9)	6 (26,1)
Milzruptur	20	12,4	11 (55)	9 (45)
Port. Hypertension	19	11,8	8 (42,1)	11 (57,9)
ITP	11	6,8	5 (45,5)	6 (54,5)
Sonst. Anämien	10	6,2	5 (50)	5 (50)
Thalassämie	8	5	4 (50)	4 (50)
Milzerkrankung	5	3,1	3 (60)	2 (40)
OP-technische	4	2,5	2 (50)	2 (50)
Wilms-Tumor	4	2,5	2 (50)	2 (50)
Sonstiges	10	6,2	4 (40)	6 (60)
Gesamt	161	100,0	83	78

Anämien: alle Anämien außer hereditärer Sphärocytose und Thalassämie

Milzerkrankung: 3 Cysten, 1 Abszeß, 1 Dystopie

Tabelle 9. Verteilung des Operationsalters bei 161 Patienten mit Splenektomie

Alter (in Jahren)	n	%	männlich	weiblich
			n (%)	n (%)
0- 1	6	3,7	3 (50)	3 (50)
1- 2	7	4,4	4 (57,2)	3 (42,8)
2- 4	10	6,2	4 (40)	6 (60)
4- 6	26	16,1	12 (46,2)	14 (53,8)
6- 8	31	19,3	17 (54,8)	14 (45,2)
8-10	24	14,9	9 (37,5)	15 (62,5)
10-12	22	13,7	13 (59,1)	9 (40,9)
12-14	24	14,9	15 (62,5)	9 (37,5)
> 14	11	6,8	6 (54,5)	5 (45,5)
Gesamt	161	100,0	83	78

Wie aus Tabelle 10 ersichtlich ist, besteht eine deutliche Beziehung zwischen Grundkrankheit und Operationsalter. Mit zunehmendem Alter verschiebt sich die relative Häufigkeit der Operationsindikationen von der hereditären Sphärocytose als größte Gruppe zum M. Hodgkin.

Während einige Grunderkrankungen gleichmäßig über alle Operationsjahrgänge verteilt sind (z.B. portale Hypertension, . . . Thalassämie), lassen andere bestimmte Häufigkeitsgipfel erkennen: Die hereditäre Sphärocytose um das 7.-8. Lebensjahr, der M.Werlhof um das 10.-11. Lebensjahr, der M.Hodgkin um das 10.-14. Lebensjahr. Traumatische Milzrupturen ereigneten sich nur bei Kindern unter 12 Jahren, während der Großteil der isolierten Milzkrankungen erst nach dem 12. Geburtstag auftrat (Abbildung 1).

Tabelle 10.

Beziehung zwischen den häufigsten Grundkrankheiten und dem Operationsalter

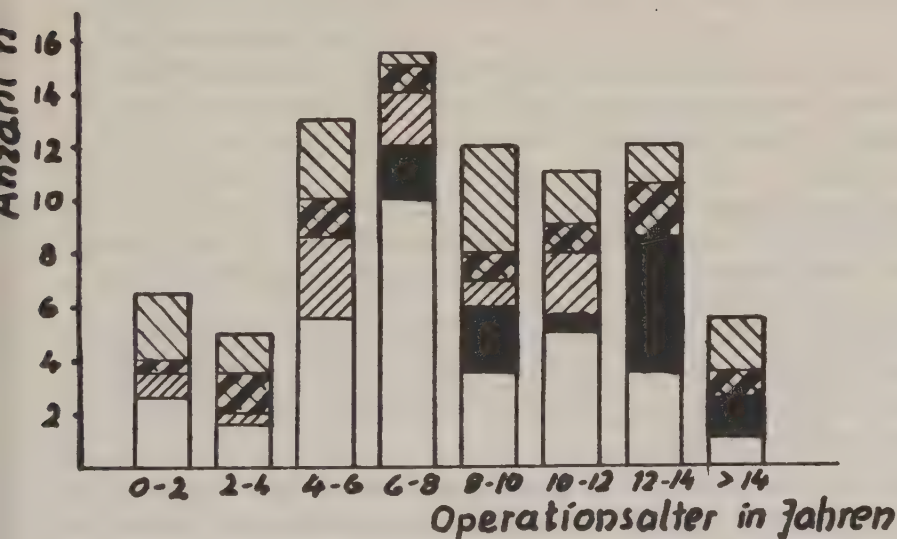
OP-Alter Grund- krankheit	0-2 J.	2-6 J.	6-10 J.	10-14 J.	> 14 J.	Gesamt
Sphärocytose	1	10	22	13	1	47
M.Hodgkin			9	11	3	23
Milzruptur	2	7	6	5		20
Port.Hypertension	1	6	4	6	2	19
ITP		2	4	4	1	11
Sonst.Anämien	3	2	2	2	1	10
Thalassämie	1	2	3	2		8
Milzerkrankung			1	2	2	5

Sonstige Anämien: alle hämolytischen und aplastischen Anämien außer Sphärocytose und Thalassämie

Milzerkrankung: 3 Cysten, 1 Abszeß, 1 Dystopie

Bei den nachuntersuchten Patienten der Kinderchirurgischen Klinik des Städt. Krankenhauses München-Schwabing handelte es sich um ein selektiv nach Operationsindikation ausgewähltes Kollektiv von 9 Kindern mit Milzruptur und einem Kind mit hereditärer Sphärocytose, die im Alter von einem Tag bis 12 Jahren splenektomiert worden waren.

Verteilung der Splenektomien auf die unterschiedlichen Grundkrankheiten in Abhängigkeit vom Operationsalter



Anämien (darunter 47 Sphärocytosen und 8 Thalassämien)



M. Hodgkin



Milzruptur



Portale Hypertension



Sonstiges (darunter 11 ITP, 5 isolierte Milzerkrankungen)

8.3. Therapeutische und diagnostische Ergebnisse der Splenektomie

Zur Feststellung des Operationserfolgs wurde ebenso wie zur Analyse postoperativer Komplikationen (Kapitel 8.4.) nur das einheitliche, nicht selektierte Patientengut der Kinderklinik der Universität München herangezogen. Für die Analysen wurden die Daten von 150 verfügbaren Krankenakten und die persönlichen Angaben und Laborwerte von 79 zur Nachuntersuchung einbestellten Patienten ausgewertet.

Hereditäre Sphärocytose

47 Patienten mit einem Durchschnittsalter von 7 10/12 Jahren wurde die Milz entfernt, um die Symptome einer hereditären Sphärocytose zu bessern.

Ein Patient verstarb im Alter von 2 2/12 Jahren 7 Monate nach der Milzexstirpation an einer mit Staphylokokken superinfizierten Varizellenpneumonie, die durch einen angeborenen Immundefekt begünstigt wurde.

Bei 40 Patienten war ein Vergleich der Hämoglobinkonzentration vor und nach der Splenektomie möglich: Der durchschnittliche Hb-Wert stieg von 9,9g/100 ml präoperativ (bei Klinikaufnahme) auf 13,2g/100 ml postoperativ (bei Entlassung). Während vor der Operation 31 Kinder (78%) einen Hb-Spiegel unter 12g/100 ml hatten, waren es nachher nur mehr 3 (8%). Bei einer späteren Untersuchung von 31 Patienten durchschnittlich 7 Jahre (8 Monate bis 13 7/12 Jahre) nach der Milzexstirpation lagen die Hb-Werte zwischen 12,3 und 18g/100 ml mit einem Mittelwert von 15,3g/100 ml.

Der objektiv feststellbare, langfristige therapeutische Erfolg der Splenektomie betrug bei den an Sphärocytose erkrankten Patienten also 100% bei einer einzigen schweren (von der Operation unabhängigen) späteren Infektion.

M. Hodgkin

Bei 23 Kindern mit einem mittleren Alter von 11 2/12 Jahren wurde zur Therapie und diagnostischen Einstufung (staging) einer Lymphogranulomatose eine Laparotomie mit Splenektomie, Probeexzision von Lebergewebe und Probeentnahme von abdominalen Lymphknoten durchgeführt.

Bei einer Patientin handelte es sich um eine sekundäre Laparotomie; die Operation erfolgte also zur Behandlung eines abdominalen Rezidivs nach einer bereits abgeschlossenen Therapie. In den übrigen Fällen wurde die Laparotomie primär durchgeführt. Bei einem 12jährigen Mädchen mit abdominaler Krankheitsbeteiligung wurde die Splenektomie mit einer Ovaropexie verbunden, um die Eierstöcke vor Bestrahlungsfolgen zu schützen.

Vier Kinder sind bis zum Jahr 1981 verstorben: 3 an schweren Infektionen (siehe Kapitel 8.4.), eines an einer Generalisation der Grundkrankheit mit Knochenmetastasen. 3 weitere Patienten erkrankten an einer nicht letalen Pneumonie oder Sepsis (siehe Kapitel 8.4.), 2 an einem Herpes zoster (1 1/2 bzw. 3 Jahre nach Behandlungsbeginn).

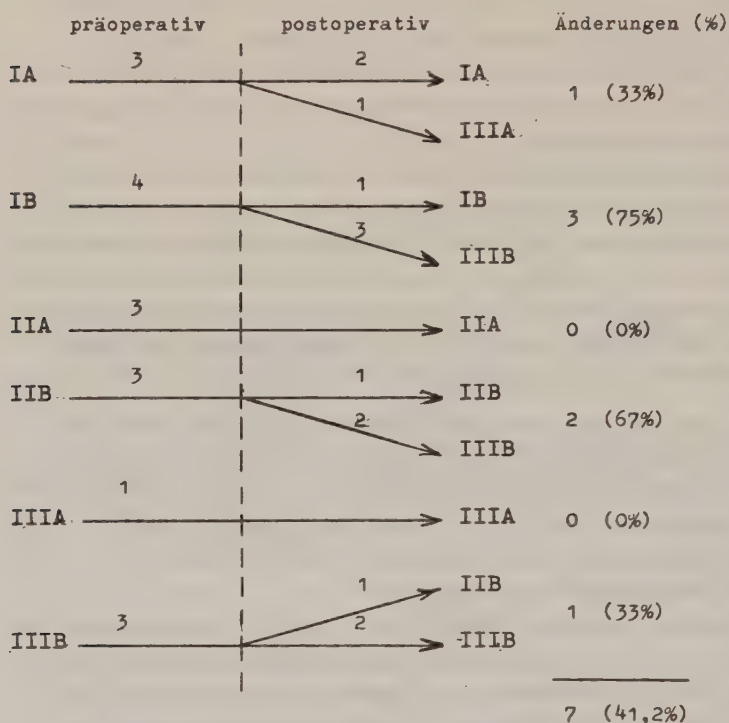
Von den 19 überlebenden Patienten sind 11 seit 5 Jahren rezidivfrei (2 nach einem Rezidiv vor bzw. nach der Splenektomie); bei 4 Kindern liegt der Behandlungsbeginn für entgeltige Aussagen zu kurz zurück, über weitere 4 Kinder konnte keine ausreichende Information erhalten werden.

Eine Änderung der klinisch diagnostizierten Stadieneinteilung mußte bei 7 von 17 untersuchten Patienten (41%) nach der histologischen Begutachtung der entfernten Milz und der entnommenen abdominalen Lymphknoten vorgenommen werden. 6 Patienten wurden höher eingestuft, einer konnte zurückgestuft werden. Die meisten Korrekturen waren bei den Patienten im präoperativen Stadium I erforderlich (Abbildung 2).

Nach den Ergebnissen der explorativen Laparotomie befand sich die Krankheit bei 3 Kindern im Stadium I, bei 5 im Stadium II und bei 9 im fortgeschrittenen Stadium III.

Abb. 2.

Änderung der Stadieneinteilung nach Laparotomie bei 17 Patienten



In allen Fällen führte die Korrektur der diagnostischen Einstufung zu einer Änderung des Therapieplans, meist im Sinne einer Erweiterung des Bestrahlungsfeldes auf die abdominelle Region. Die Behandlung bestand bei sämtlichen Ausbreitungsstadien in einer ein- (Stadium I) bzw. zweijährigen Cytostatikatherapie und einer Bestrahlung der betroffenen Lymphknoten, bei ausgedehnter Metastasierung aller Lymphknotenstationen.

Von 20 Patienten mit bekannter Histologie war bei 11 (55%) die Milz infiltriert; bei allen 11 Kindern wurde zugleich der Befall einer oder mehrerer abdomineller Lymphknoten festgestellt. Einem Mädchen wurden bei fehlender Milzbeteiligung infiltrierte Lymphknoten aus der Bauchhöhle entfernt.

Von 7 am Krankheitsprozeß beteiligten Milzen war im Operationsprotokoll oder im histologischen Bericht der äußere Aspekt beschrieben: Nur bei einem Organ war die Infiltration auch von außen an einer höckerigen Oberfläche erkennbar, während die übrigen 6 Organe (86%) vom Aspekt her völlig unauffällig erschienen. Eine bloße Besichtigung der Milz im Rahmen einer Laparoskopie zum Ausschluß einer Beteiligung hätte also in diesen Fällen den Befund einer Laparotomie mit histologischer Untersuchung des entfernten Milzgewebes nicht ersetzen können.

So weit aus den histologischen Berichten ersichtlich, waren alle befallenen Milzen in sämtlichen Organabschnitten infiltriert, so daß eine partielle Splenektomie in den vorliegenden Fällen zum Ausschluß oder zur Bestätigung einer Organbeteiligung ausgereicht hätte.

Die Lymphographie des Bauchraums stellte ein äußerst unzuverlässiges diagnostisches Hilfsmittel zur Beurteilung eines abdominalen Befalls dar: Von 11 lymphographischen Befunden erwiesen sich 6 (55%) nach der Laparotomie als unrichtig (einer falsch-positiv, 5 falsch-negativ); nur 5 Lymphographien (3 mit positivem, 2 mit negativem Befund) führten zu einer richtigen Einstufung des Ausbreitungsstadiums.

Der Tastbefund war diagnostisch noch weniger zuverlässig: Von 8 infiltrierten Milzen bei insgesamt 15 Patienten waren nur 2 (25%) tastbar vergrößert, von 7 nicht befallenen Organen eines.

Milzruptur

20 Kinder im Alter von 3 Tagen bis 11 9/12 Jahren (Durchschnittsalter 6 9/12 Jahre) wurden wegen einer traumatischen oder spontanen Milzruptur splenektomiert. Davon erlagen drei wenige Stunden bis Tage nach der Operation den Folgen des Unfalls, der zur Milzverletzung geführt hatte.

Bei einer Patientin wurden im Bauchraum Milzreste belassen und mit Peritoneum abgedeckt, bei 2 Patienten wurden Teile der exstirpierten Milz in die Peritonealhöhle reimplantiert (siehe Kapitel 7.5.). Als Ursache der traumatischen Milzrupturen wurden folgende Ereignisse festgestellt: 8 Autounfälle, 3 Fahrradunfälle, 3 Verletzungen beim Spiel, 1 Sportunfall, 1 Sturz und 1 Geburtstrauma. Bei einem Kind rupturierte spontan eine Milz, die wahrscheinlich durch eine vorausgegangene Viruserkrankung vorgeschädigt war; ein zusätzlicher kleiner Sturz wurde als auslösende Ursache diskutiert. Bei 2 Patienten lag keine Information zum Unfallgeschehen vor.

9 Kinder wurden mit kombinierten Verletzungen in die Klinik eingeliefert. Bei den Begleitverletzungen handelte es sich um eine Platzwunde, eine Tibiafraktur, eine Ruptur der A.gastrica sinistra mit schwerer intraperitonealer Massenblutung, eine Commotio cerebri und 3 schwere Schädel-Hirn-Traumen. Eine Rippenserienfraktur mit Hämatothorax und eine Brustwandverletzung mit Pneumothorax führten zum Tod der betroffenen Kinder. 3 Rupturen waren nach Angaben der behandelnden Krankenhausärzte zweizeitig und erfolgten wahrscheinlich erst 24-48 Stunden nach dem auslösenden Unfallereignis.

In 10 Operationsprotokollen mit einer ausführlichen Beschreibung des Operationssitus wurde nur zweimal eine aktive Blutung der Milz zum Zeitpunkt der Laparotomie beschrieben. Bei 8 Patienten war dagegen die Blutung bereits zum Stillstand gekommen; in diesen Fällen wäre retrospektiv wahrscheinlich ein organerhaltendes Operationsverfahren als Alternative zur Splenektomie möglich gewesen.

Portale Hypertension

Ein Pfortaderhochdruck unterschiedlicher Ätiologie stellte bei 19 Kindern im durchschnittlichen Alter von 8 5/12 Jahren (1 10/12 - 15 7/12) die Indikation zur Milzentfernung dar. 2 Patientinnen sind inzwischen verstorben (im Verlauf eines Leberkomas bei postnekrotischer Zirrhose bzw. aus nicht feststellbarer Ursache).

Die Splenektomien erfolgten größtenteils in früheren Jahren (bis 1975),

da sich in letzter Zeit Shuntoperationen als wirksamere therapeutische Alternative bei portaler Hypertension durchgesetzt haben. Bei 4 Patienten wurde die Milz aus technischen Gründen beim Anlegen eines Shunts (porto-iliaco-mesenterial bzw. cavo-mesenterial) mitentfernt.

Die Operationsindikation ergab sich bei 14 Patienten aus einer Ösophagusvarizenblutung oder Blutungsgefährdung durch ösophagoskopisch festgestellte Varizen, bei 2 Patienten aus einer peripheren Cytopenie (Hypersplenie-Syndrom); über 3 Patienten liegt keine Information vor.

Katamnästische Erhebungen bei 16 Patienten ergaben, daß 5 Kinder auch nach der Splenektomie wiederholt wegen Hämatemesis oder Meläna behandelt werden mußten; bei einem Mädchen konnten weitere Blutungen durch eine spätere Shuntoperation 2 Monate nach der Milzexstirpation verhindert werden. Die Rate der "Postsplenektomiebluter" lag somit bei etwa 30%. Die Cytopenie konnte bei den betroffenen Patienten durch Entfernung der stark vergrößerten Milz vollständig beseitigt werden.

M. Werlhof (ITP)

11 Patienten mit ITP wurde im durchschnittlichen Alter von 9 6/12 Jahren die Milz entfernt, um eine Erhöhung der Thrombozytenzahl zu erreichen, nachdem in allen Fällen vorangegangene Therapieversuche mit Cortison gescheitert waren. Die Operation erfolgte 3 Monate bis 5 Jahre nach dem Auftreten der ersten Symptome.

Die Zahl der Blutplättchen stieg von durchschnittlich 16700/mm³ präoperativ (bei Klinikaufnahme) auf 258 000/mm³ postoperativ (bei Entlassung). Während vor der Splenektomie bei über der Hälfte der Kinder die Konzentration der Thrombocyten bei 6000/mm³ oder darunter lag, fand sich nach der Operation nur mehr bei einem einzigen Kind ein Wert von 6000/mm³; bei allen anderen Kindern hatte sich die Zahl auf mindestens 175 000/mm³ normalisiert.

Bei der Nachuntersuchung, der 9 Patienten 10 Monate bis 8 3/12 Jahre nach einer Milzexstirpation unterzogen wurden, konnte für die Thrombocytenzahl ein durchschnittlicher Wert von $292\ 000/\text{mm}^3$ ermittelt werden. Einmal fand sich eine Plättchenzahl von $60\ 000/\text{mm}^3$, einmal eine von $110\ 000/\text{mm}^3$, fünfmal eine von über $200\ 000/\text{mm}^3$. Alle Patienten berichteten von einer völligen Beseitigung ihrer Blutungsneigung; die Frage nach häufigem Auftreten von Hämatomen wurde durchwegs verneint.

Objektiv ergibt sich aus dem vorliegenden geringen Datenmaterial eine Heilungsquote von 78%, während in den restlichen Fällen nur eine subjektive Besserung erzielt wurde. Bei eventuellen Schlußfolgerungen auf einen Therapieerfolg der Splenektomie muß aber die Neigung des M.Werlhof zu spontanen Remissionen berücksichtigt werden.

Verschiedene Anämieformen (außer Sphärocytose und Thalassämie)

Verschiedene Formen einer Anämie führten bei 10 Patienten im Alter zwischen 10 Monaten und 18 Jahren zu einer Milzexstirpation als Therapieversuch. 4 Kinder erkrankten später an schweren Infektionen, die für 2 der Betroffenen letal endeten (siehe Kapitel 8.4.).

Im einzelnen handelte es sich um folgende Krankheitsbilder: 2 erworbene autoimmunhämolytische Anämien nach durchgemachter Hepatitis, 2 hämolytische Anämien unbekannter Ätiologie, 2 aplastische Anämien (eine in Verbindung mit einer Panmyelopathie), 2 Enzymdefekte, eine Stomatocytose und eine Sichelzellenanämie.

Eine Beurteilung des Operationserfolges war bei 6 Patienten möglich, in deren Akten Hb-Werte zu verschiedenen Zeitpunkten zusammengestellt waren. Vor der Splenektomie lagen die Hämoglobinspiegel zwischen 5,1 und $11,9\text{g}/100\text{ ml}$ (im Mittel $8,4\text{g}/100\text{ ml}$), wenige Tage nach der Operation zwischen 10,9 und $13,5\text{g}/100\text{ ml}$ (im Mittel $12,4\text{g}/100\text{ ml}$), bei einer Nachuntersuchung 6 Monate bis 8 1/2 Jahre später zwischen 8,4 und $13,5\text{g}/100\text{ ml}$ (im Mittel $10,1\text{g}/100\text{ ml}$).

3 Patienten (einer mit Sichelzellenanämie, 2 mit Enzymdefekten) hatten als langfristiges Therapieergebnis einen Hb-Wert unter 11g/100 ml, 3 Kinder (eines mit autoimmunhämolytischer Anämie, 2 mit hämolytischen Anämien unklarer Genese) einen Hb-Wert von über 13g/100 ml. Die Heilungsquote betrug also in diesem gemischten Kollektiv 50%.

Thalassämie

8 Kinder im Alter von 1 5/12-11 Jahren wurde die Milz wegen einer heterocygoten oder homocygoten Thalassämie entfernt. Der präoperative Hämoglobinspiegel von durchschnittlich 7,2g/100 ml stieg nach der Splenektomie auf einen mittleren Wert von 10g/100 ml bei Klinikentlassung. 3 Patienten, deren Krankengeschichte über einige Jahre weiterverfolgt werden konnte, zeigten eine leichte Besserung der Anämie und eine Reduktion der Transfusionsfrequenz gegenüber der Zeit vor der Milzexstirpation.

Isolierte Milzerkrankungen

Bei 5 Kindern im Alter von 8 1/12-14 7/12 Jahren war die Milz isoliert von einer Erkrankung betroffen, die zur Entfernung des Organs Anlaß gab. Es handelte sich um 2 echte epitheliale Cysten, eine posttraumatische Pseudocyste, einen durch Salmonella enteritidis verursachten Milzabzseß und eine Milzdystopie. Im letzten Fall führten Verwachsungen der Milz mit Darmschlingen (wahrscheinlich als Folge einer Zwerchfellhernienoperation im Neugeborenenalter) zu einem Adhäsionsileus, der eine Laparotomie mit anschließender Splenektomie erforderlich machte.

Alle Patienten überstanden die Operation ohne Früh- oder Spätkomplikationen.

Einer Patientin wurde nach Entfernung einer cystischen Milz ein Teil des Organs retroperitoneal implantiert (siehe Kapitel 8.5.)

Splenektomie aus operationstechnischen Gründen

4 Patienten mußte die Milz infolge einer iatrogenen Verletzung bei schweren abdominalen Eingriffen entfernt werden.

Zwei Kinder starben später an schweren Infektionen. Bei den Operationsindikationen handelte es sich im einzelnen um

- eine Omphalocele (11 Tage alter Säugling; erlag einige Tage nach der Operation einer Pneumonie)
- eine totale Pankreasruptur nach landwirtschaftlichem Unfall (einjähriger Patient; ein Jahr nach Splenektomie Tod durch fulminante Sepsis)
- eine posttraumatische Cyste des Pankreas, das massiv mit der Milz verwachsen war (7 4/12 Jahre alter Patient)
- eine Magenperforation, die bei einer Relaparotomie übernäht wurde, wobei die Milz an zwei Stellen verletzt wurde (18 Tage altes Mädchen; retroperitoneale Implantation von Milzgewebe; unmittelbar nach der Operation nicht fatale Sepsis)

Wilms-Tumor

4 Patienten, die an einem Nephroblastom erkrankt waren, wurden im Alter von 2 10/12-8 8/12 Jahren splenektomiert, um eine Infiltration der Milz auszuschließen oder bei bereits bekanntem Befall die Tumormasse zu verkleinern.

Ein Patient starb an einer Generalisation der Krankheit, eine bereits geheilte Patientin erlag 3 Jahre nach der Operation einer fulminanten Sepsis. Ein Kind ist bereits seit 9 Jahren rezidivfrei, ein Kind seit 3 Jahren nach Ausheilung eines ersten Lungenrezidivs.

Sonstige Grunderkrankungen

Zu diesem gemischten Kollektiv von Krankheiten, die bei 10 Kindern im Alter von 3 Monaten bis 14 Jahren die Indikation zur Splenektomie darstellten, gehören 2 chronische myeloische Leukämien (bisher eine mit tödlichem Ausgang), ein Neuroblastom, eine Lymphohistiocytose (beide letal), ein M.Gaucher, eine chronische Malaria und ein Kasabach-Meritt-Syndrom.

Von 3 Patienten, die an einer Splenomegalie unbekannter Ätiologie litten, verstarb einer 6 Wochen nach der Milzexstirpation an einer fulminanten Sepsis.

Zusammenfassung

Die Operationsergebnisse bei den vier häufigsten Grunderkrankungen sind in Tabelle 11 angegeben.

Tabelle 11.

Therapeutische und diagnostische Erfolge der Splenektomie bei den häufigsten Grundkrankheiten

Grundkrankheit	Erfolgssparameter	Erfolgsquote	Versagensquote
Sphärocytose	Beseitigung der Anämie	100%	31%
M.Hodgkin	verbesserte Stadieneinteilung	41%	
Port.Hypertension	"Postsplenektomiebluter"		
M.Werlhof	Normalisierung der Thrombocytenzahl	78%	

8.4. Früh- und Spätkomplikationen der Splenektomie

8.4.1. Häufigkeit

Lokale Frühkomplikationen in Form von Heilungsstörungen der Operationswunde waren bei 8 Patienten (5,3%) zu verzeichnen (Tabelle 12 und Tabelle 15). Bei 2 Kindern handelte es sich um eine einfache Wunddehiszenz, bei 2 Patienten mit M.Hodgkin um eine Infektion mit Staphylokokken. In 3 weiteren Fällen trat eine Wundinfektion in Verbindung mit einem Fadengranulom bzw. Fistelgang auf. Ein Patient mit Pfortaderhochdruck entwickelte einen durch gramnegative Erreger verursachten Abszeß der Bauchwand.

Tabelle 12.

Leichtere lokale Komplikationen in der frühen
postoperativen Phase

Fall Nr.	Grundkrankheit	OP-Alter (in Jahren)	Ge- schlecht	Art	Infektionserreger
1	Sphärocytose	$6\frac{2}{12}$	w	Wunddehiszenz	
2	Milzruptur	$7\frac{4}{12}$	w	"	
3	M.Hodgkin	$9\frac{5}{12}$	m	Wundinfektion	Staph. aureus
4	M.Hodgkin	$13\frac{9}{12}$	m	"	Staph. aureus
5 5a	OP-technisch	$7\frac{4}{12}$	m	Wundinfektion Fistelgang	Klebsiella und Staph. aureus
6 6a	Portale Hypertension	$10\frac{10}{12}$	m	Wundinfektion Fadengranulom	unbekannt
7 7a	Sphärocytose	12	m	Wundinfektion Fadengranulom	unbekannt
8	Portale Hypertension	$10\frac{10}{12}$	m	Bauchwand- abszeß	gramneg. Kokken

Bei 3 weiteren Kindern traten schwerere Komplikationen in unmittelbarem Zusammenhang zu der Operation auf: Eine Peritonitis, eine Pleuritis als Folge einer Entzündung im Bereich der Milzloge und ein Adhäsionsileus (Tabelle 13).

Tabelle 13.

Schwere Komplikationen als unmittelbare Operationsfolge

Grundkrankheit	OP-Alter (in Jahren)	Ge- schlecht	Art	Infektionserreger
Milzruptur	5	m	Pleuritis	unbekannt
Portale Hypertension	$\frac{8}{212}$	w	Peritonitis	Mischinfektion
Portale Hypertension	$\frac{5}{112}$	w	Ileus	

23 Patienten erkrankten nach der Splenektomie an insgesamt 32 schweren Infektionen in Form einer Pneumonie, Meningitis oder Sepsis. 10 Erkrankungsfälle standen in unsicherem Zusammenhang zur Milzentfernung (Tabelle 14):

Fall Nr.5: Mischinfektion (Pneumonie) während einer Mukoviszidosekrise

Fall Nr.6: Pseudomonassepsis bei familiärer Lymphohistiocytose

Fall Nr.8: Rezidivierende Pneumonien bei Langzeitintubation nach einem Unfall

Fall Nr.12: Viruspneumonie mit Superinfektion durch Staphylokokken bei angeborenem Immundefekt

Fall Nr.19: Pneumonie bei nachgewiesener TBC

Fall Nr.23: Rezidivierende Infektionen (3 Pneumonien, eine Meningitis, eine letale Pneumokokken-sepsis), die eventuell durch einen von der Splenektomie unabhängigen Immundefekt (partieller T-Zell-Defekt) begünstigt wurden.

Ohne Berücksichtigung dieser Fälle erkrankten 17 Kinder an 22 Infektionen mit wahrscheinlicher Beziehung zu ihrem asplenischen Status, entsprechend einer Morbidität von 11,3%. 7 Patienten erlagen ihrer Erkrankung. Damit liegt die Mortalität bei 4,1%, die Letalität der Infektionen bei 31,8%.

Etwa die Hälfte der Infektionen (8 von 17) ereignete sich innerhalb der ersten 4 Wochen nach der Splenektomie und ist demnach als Frühkomplikation anzusehen; es handelte sich um 5 Pneumonien, eine Meningitis und 2 Sepsisfälle, wobei bis auf eine Sepsis alle Erkrankungen überlebt wurden.

Die restlichen 14 Infektionen (2 Pneumonien, 4 Meningitiden, 10 Sepsisfälle) verteilten sich auf einen Zeitraum von einem Monat bis 5 Jahren nach der Operation; von den 13 betroffenen Patienten verstarben 6 an ihrer ersten oder zweiten Erkrankung (Tabelle 14).

5 Patienten machten zweimal schwere Infektionen durch, die von 4 überlebt wurden.

Tabelle 14. Kasuistische Darstellung der schweren Infektionen von 23 splenektomierten Patienten

Fall Nr.	Grundkrankheit	Alter	zeitl. Abstand von OP	Geschlecht	Infektions-lokalisierung	Infektions-erreger	Ausgang	Antibiotika prophylaxe	Pneumok-impfung	Sonstiges
1	OP-technisch	1/2 Mo	nach OP	w	Sepsis	unbekannt	lebt	ja	-	Reimplantation
2	OP-technisch	1 1/2 Mo	nach OP	w	Pneumonie	unbekannt	+	?	-	
3	port. Hypertension	2 7/12 J	nach OP	m	Pneumonie	unbekannt	lebt	-	-	
4	Thalassämie	6 4/12 J	nach OP	m	Pneumonie	unbekannt	lebt	-	-	
(5)	Splenomegalie	14 1/12 J	6 Mo	w	Sepsis/ Pneumonie	Pseudomonas E. coli	+	-	-	Infektion bei Mukoviszidose
(6)	Fam. Lymphohistiocytose	5 Mo	2 Mo	m	Sepsis	Pseudomonas	+	-	-	Sepsis Folge der Grund- krankheit
7	Panmyelopathie aplast. Anämie	10 Mo	3 Mo	m	Pneumonie	Pneumokokken	+	ja	-	Pseudom-Sepsis 1 Mo. vor OP
(8)	Milzruptur	3 9/12 J	0-6 Mo	w	rezidivierende Pneumonien	meist Pseudomonas	+	?	-	Langzeit- intubation
9	hämolytische Anämie	1 4/12 J	6 Mo	m	Meningitis	Pneumokokken	lebt	seit der 1.	-	
9a		1 5/12 J	7 Mo		Sepsis/ Meningitis	E. coli	lebt	Meningitis		
10	M. Hodgkin	6 6/12 J	1 Mo	m	Meningitis	Pneumokokken	lebt	-	-	
10a		7 J	7 Mo		Sepsis/ Meningitis	Pneumokokken	+			
11	Sichelzellanämie	5 5/12 J	nach OP	m	Pneumonie	Pneumokokken	lebt	ja	nach den Infek- tionen	
11a		6 J	7 Mo		Pneumonie	kokkoide Stäbchen	lebt			

Fortsetzung Tabelle 14.

Fall Nr.	Grundkrankheit	Alter	zeitl. Abstand von OP	Geschlecht	Infektions-lokalisierung	Infektions-erreger	Ausgang	Antibiotika prophylaxe	Pneumok.-impfung	Sonstiges
(12)	Sphärocytose	$2 \frac{3}{12}$ J	8 Mo	m	Pneumonie	Staphylokokken	+	nach Infektion	ja	angeborener Immundefekt
13	OP-technisch	$1 \frac{7}{12}$ J	7 Mo	m	Sepsis	unbekannt	+	-	-	-
14	portale Hypertension	$3 \frac{8}{12}$ J	1 J	w	Meningitis	unbekannt	lebt	-	-	-
15	M. Hodgkin	$13 \frac{9}{12}$ J	$1 \frac{1}{12}$ J	m	Meningitis	unbekannt	+	-	-	-
16	M. Hodgkin	$8 \frac{3}{12}$ J	nach OP	m	Pneumonie	Pneumokokken	lebt	ja	ja	Milzbefall
16a	M. Hodgkin	$10 \frac{10}{12}$ J	$1 \frac{7}{12}$ J	m	Sepsis	Pneumokokken	lebt	-	-	Milzbefall
17	M. Hodgkin	$9 \frac{7}{12}$ J	$1 \frac{8}{12}$ J	m	Sepsis	unbekannt	+	-	-	-
18	Kasabach-Meritt-Syndrom	$1 \frac{8}{12}$ J	nach OP	m	Sepsis	Pseudomonas	lebt	ja	ja	-
18a		$3 \frac{7}{12}$ J	$1 \frac{11}{12}$ J		Sepsis/Pneumonie	Streptokokken	lebt	-	-	-
19)	Sphärocytose	$6 \frac{5}{12}$ J	$2 \frac{1}{12}$ J	w	Pneumonie	Tuberkelbakterien	lebt	ja	-	-
20	M. Hodgkin	$12 \frac{5}{12}$ J	$2 \frac{6}{12}$ J	m	Meningitis	Pneumokokken	lebt	nach Infektion	nach Infektion	-
21	Wilms-Tumor	9 J	$3 \frac{1}{12}$ J	w	Sepsis	unbekannt	+	-	-	war geheilt
22	M. Hodgkin	$17 \frac{3}{12}$ J	5 J	w	Sepsis	Streptokokken	lebt	-	-	-

Fortsetzung Tabelle 14.

Fall Nr.	Grundkrankheit	Alter	zeitl. Abstand von OP	Geschlecht	Infektions-lokalisierung	Infektions-erreger	Ausgang	Antibiotika prophylaxe	Pneumok.-impfung	Sonstiges
(23)	Hämolytische Anämie	11 $\frac{11}{12}$ J	nach OP	m	Pneumonie	unbekannt	lebt	-	ja!	
(23a)			4 J		Pneumonie	unbekannt	lebt			
(23b)			5 J		Pneumonie	unbekannt	lebt		Erreger war Non-vakzine-Typ	partieller T-Zell-Defekt
(23c)			6 J		Meningitis	Viren ?	lebt			
(23d)		20 $\frac{8}{12}$ J	8 $\frac{9}{12}$ J		Sepsis	Pneumokokken	+			

Insgesamt traten bei etwa 19% aller splenektomierten Patienten in den frühen und/oder späteren postoperativen Phase Komplikationen auf (Tabelle 15).

Tabelle 15.

Leichte und schwere Komplikationen bei
150 splenektomierten Patienten

Schweregrad	betroffene Patienten		Komplikationen
	n (%)	± n (%)	
lokal begrenzt, leicht	8 (5,3)	0 (0)	Wundinfektion (5 x) Wunddehiszenz (2 x) Fadengranulom (2 x) Fistelgang (1 x) Bauchwandabszeß (1 x)
schwerer, unmittelbare Operationsfolge	3 (2)	0 (0)	Pleuritis } Peritonitis } (je 1 x) Ileus }
Schwer, < 1 Monat nach OP	17 (11,3)	1 (0,7)	Pneumonie (5 x) Meningitis (1 x) Sepsis (2 x)
schwer, > 1 Monat nach OP		6 (4)	Pneumonie (2 x) Meningitis (4 x) Sepsis (8 x)
Gesamt	28 (18,7)	7 (4,7)	36

8.4.2. Analyse schwerer Infektionen

Für die folgenden Darstellungen wurde jede Pneumonie oder Meningitis, die gemeinsam mit einer Sepsis auftrat, nicht einzeln aufgeführt, sondern der Sepsis subsummiert.

Infektionslokalisation

Von den 22 Infektionen manifestierten sich 7 (32%) als Pneumonie, 5 (23%) als Meningitis und 10 (45%) als Sepsis. Über die Hälfte der Todesfälle wurde durch Sepsen verursacht. Diese wiesen auch mit 40% die höchste Letalität auf, gefolgt von den Pneumonien mit etwa 30% und den Meningitiden mit 20% (Tabelle 16).

Tabelle 16. Lokalisation von 22 Postsplenektomie-Infektionen

Lokalisation	Anzahl der		Anteil an den		Letalität
	Infekt.	Todesf.	Infekt.	Todesf.	
Pneumonie	7	2	32%	28,6%	28,6%
Meningitis	5	1	23%	14,3%	20%
Sepsis	10	4	45%	57,1%	40%
Gesamt	22	7	100%	100%	13,8%

Infektionserreger

Bei 13 erkrankten Patienten konnten die Erreger isoliert und bestimmt werden. An 61,5% der Infektionen und 100% der daraus resultierenden Todesfälle waren Pneumokokken beteiligt; keine der von sonstigen Erregern hervorgerufenen Infektionen führte zum Tod (Tabelle 17).

Tabelle 17.

Prozentualer Anteil verschiedener Mikroorganismen an den Infektionen mit isolierten Erregern

Infektionserreger	Anzahl der		Anteil an den	
	Infektionen	Todesfälle	Infektionen	Todesfällen
Pneumokokken	8	2	61,5%	100%
Streptokokken	2	-	} 38,5%	0%
Pseudomonas aer.	1	-		
E.coli	1	-		
kokkoide Stäbchen	1	-		
Gesamt	13	2	100%	100%

Bei den Meningitiden wurden in allen untersuchten Fällen, bei den Pneumonien zum überwiegenden Teil (75%) Pneumokokken isoliert; die Sepsisfälle wurden dagegen häufiger (67%) durch andere Erreger (Pseudomonas aer., E.coli, Streptokokken) verursacht (Tabelle 18).

Tabelle 18.

Einfluß der verschiedenen Erreger auf den Infektionsverlauf

Infektionserreger	Letalität	Infektionslokalisation		
		Pneumonie(+)	Meningitis(+)	Sepsis(+)
Pneumokokken	25%	3 (1)	3 (0)	2 (1)
Sonstige	0%	1 (0)		4 (0)
unbestimmt	55,6%	3 (1)	2 (1)	4 (3)
Gesamt		7 (2)	5 (1)	10 (4)

Infektion und Grundkrankheit

Von den 17 an einer schweren Postsplenektomie-Infektion erkrankten Kindern litten 7 (etwa 40%) an einem M.Hodgkin, 4 (27%) an einer Anämie (Sichelzellenanämie, Thalassämie, autoimmunhämolytische und aplastische Anämie). Bei 3 Kindern war die Milz aus operationstechnischen Gründen entfernt worden, bei 2 Patienten wegen einer portalen Hypertension, bei jeweils einem Kind wegen eines Wilms-Tumors bzw. einer Thrombocytopenie bei einem Kasabach-Meritt-Syndrom.

Von den 22 Infektionsfällen entfielen 8 (36%) auf den M.Hodgkin als Grundkrankheit, 6 (27%) auf nicht sphärocytische Anämien. Die 7 Todesfälle traten vorwiegend bei Patienten mit einem M.Hodgkin (3 Fälle) auf; betroffen waren außerdem 2 Kinder mit einer Splenektomie nach intraoperativer Milzverletzung, sowie je ein Kind mit einer Thalassämie bzw. einem Wilms-Tumor (Tabelle 19 und Abbildung 3).

Tabelle 19.

Einfluß der Grundkrankheit auf das Infektionsrisiko

Grundkrankheit	Anzahl der				Morbi- dität	Morta- lität	Leta- lität
	Patienten	Erkrankten	Infektionen	Todes- fälle			
Sphärocytose	45	-	-	-	0%	0%	
M.Hodgkin	22	6	8	3	27,3%	13,6%	37,5%
Milzruptur	19	-	-	-	0%	0%	
Port.Hypertens.	16	2	2	-	12,5%	0%	0%
ITP	11	-	-	-	0%	0%	
Sonst.Anämien	8	3	5	1	37,5%	12,5%	20%
Thalassämie	8	1	1	-	12,5%	0%	0%
Milzerkrankung	5	-	-	-	0%	0%	
OP-technisch	4	3	3	2	75%	50%	66,7%
Wilms-Tumor	4	1	1	1	25%	25%	100%
Sonstiges	8	1	2	-	12,5%	0%	0%
Gesamt	150	17	22	7			

Einfluß der 8 häufigsten Grundkrankheiten auf Infektionsmorbidity und -mortality

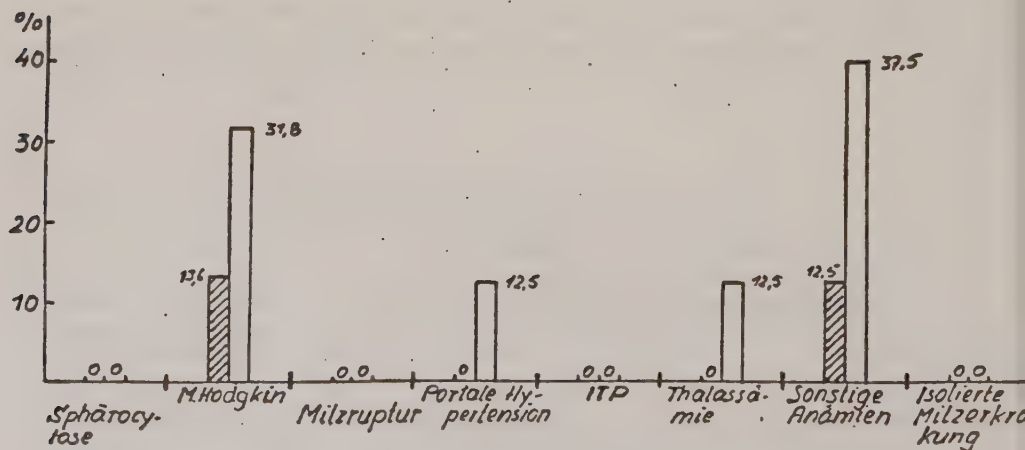


Abb. 3.

□ Morbidity
▨ Mortality

Auffallend ist, daß keines der Kinder mit hereditärer Sphärocytose, Milzruptur, M.Werlhof oder isolierter Milzerkrankung (Cyste , Abszeß, Dystopie) an einer Infektion erkrankte. Der größten Morbidität und Mortalität waren die Patienten mit einer iatrogenen Milzverletzung unterworfen (75% / 50%), gefolgt von den Kindern, die an verschiedenen Anämieformen (37,5% / 12,5%) und an einem M.Hodgkin (31,8% / 13,6%) litten (Tabelle 19).

Für die hohe Infektionsgefährdung dieser Patienten können folgende Gründe verantwortlich gemacht werden:

- Die Lymphogranulomatose führt zu Defekten des Immunsystems, die durch eine Radio- und Chemotherapie noch verstärkt werden; dementsprechend traten auch 75% der Infektionen unter Cytostatikaeinfluß auf.
- Bei den Anämien handelte es sich durchwegs um schwere Fälle, die durch die Splenektomie nicht ausgeheilt werden konnten und zudem teilweise immunsuppressiv behandelt wurden.
- Die iatrogenen Milzrupturen waren alle Folgen schwerer Eingriffe (Operation einer Magenperforation, einer Omphalozele, einer Pankreasruptur).

Sepsen und Meningitiden waren die bevorzugten Lokalisationen bei Lymphogranulomatosekranken, während bei den Anämiepatienten die Pneumonien überwogen. Mit über 80% wurden bei den Kindern mit M.Hodgkin Pneumokokken als häufigste Infektionserreger identifiziert (Tabelle 20 und Abbildung 3a).

Tabelle 20.

Einfluß der Grundkrankheit auf Infektionslokalisation und Infektionserreger

Grundkrankheit	Infektionslokalisation			Infektionserreger		
	Pneum.(+)	Mening.(+)	Sepsis(+)	Pneumok.	Sonstige	unbekannt
M.Hodgkin	1 (0)	3 (1)	4 (2)	5	Streptokokken	2
Port.Hypertension	1 (0)	1 (0)				2
Sonst.Anämien	3 (1)	1 (0)	1 (0)	3	E.coli kokkoide Stäbchen	
Thalassämie	1 (0)					1
OP-technisch	1 (1)		2 (1)			3
Wilms-Tumor			1 (1)			1
Sonstiges			2 (0)		Pseudomonas Streptokokken	
Gesamt	7 (2)	5 (1)	10 (4)	8	5	9

Abb. 3a.

Infektionslokalisation bei verschiedenen Grundkrankheiten

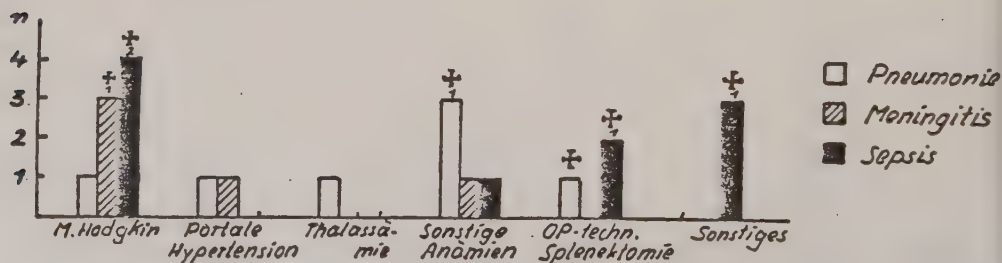


Abb. 3a.

Infektion und Operationsalter

Die Infektionsgefährdung stand in eindeutiger Beziehung zum Operationsalter (Tabelle 21). Es fällt die hohe Morbidität (36,4%) und Mortalität (13,6%) von Kindern in den ersten Lebensjahren auf, während die über vierjährigen nur zu 4,7% -8,9% von Infektionen und zu 2,3%-3,6% von letalen Ausgängen betroffen waren. Die Letalität der Infektionen zeigte dagegen keine eindeutige Abhängigkeit vom Operationsalter (Tabelle 21 und Abbildung 4).

Eine gesonderte Betrachtung der jüngsten und ältesten Operationsjahrgänge (Tabelle 22) zeigt eine Erkrankungshäufigkeit von 46% (!) in dem Kollektiv der unter Zweijährigen auf. Bei den Patienten, die zum Zeitpunkt der Operation über 14 Jahre alt waren, trat dagegen keine einzige Infektion auf (Abbildung 4).

Tabelle 21. und Tabelle 22.

Einfluß des Operationsalters auf das Infektionsrisiko

OP-Alter	Anzahl der				Morbidität	Mortalität	Letalität
	Patienten	Erkrankten	Infektionen	Todesfälle			
<4J.	22	8	10	3	36,4%	13,6%	30%
4-8J.	56	5	6	2	8,9%	3,6%	33,3%
8-12J.	43	2	4	1	4,7%	2,3%	25%
>12J.	29	2	2	1	6,9%	3,4%	50%
Gesamt	150	17	22	7			

OP-Alter	Anzahl der				Morbidität	Mortalität	Letalität
	Patienten	Erkrankten	Infektionen	Todesfälle			
< 2J.	13	6	8	3	46,1%	23%	37,5%
2-14J.	129	11	14	4	8,5%	3,1%	28,6%
> 14J.	8	-	-	-	0%	0%	
Gesamt	150	17	22	7			

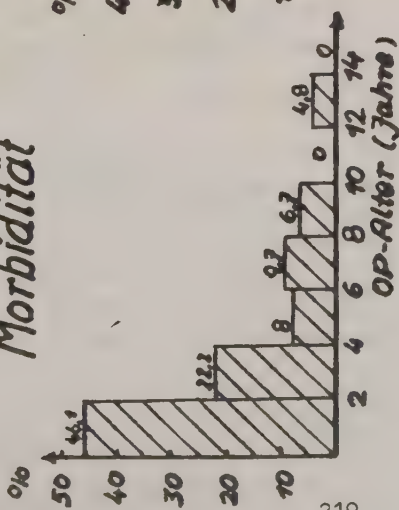
Von 17 Erkrankten waren 5 (etwa 30% zum Zeitpunkt der Milzentfernung jünger als ein Jahr, 13 (75%) jünger als 4 Jahre, kein einziger über 14 Jahre. Auf die Alterskategorie der 0- bis 1-Jährigen entfielen 8 der 22 Infektionen (etwa 36%) und 3 von 7 Todesfällen (etwa 43%).

Unter 6 Kindern mit einer Splenektomie im ersten Lebensjahr erkrankten 5 an insgesamt 6 schweren Infektionen, von denen 3 (2 Pneumonien, eine Sepsis) einen tödlichen Ausgang hatten. Die hohe Mortalität von 50% findet ihre Erklärung unter anderem in der Tatsache, daß nur bei besonders dringlicher Indikation und schwerer bestehender Grundkrankheit schon im Säuglingsalter splenektomiert wurde und dieses Kollektiv daher aus besonders anfälligen Patienten bestand. Folgende Grundleiden stellten die Operationsindikation bei den 5 erkrankten Kindern dar: Eine Omphalozele, eine Magenperforation, eine Pankreasruptur, eine aplastische Anämie mit Panmyelopathie und eine schwere autoimmunhämolytische Anämie.

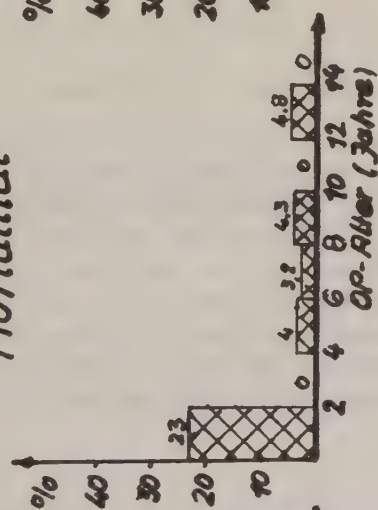
Mortalität und Morbidität der Patienten, denen die Milz nach dem ersten Geburtstag entfernt worden war, betrugen 7,8% bzw. 2,6%, was mit Angaben anderer Autoren in etwa übereinstimmt. Bei den Kindern mit einem Operationsalter unter 4 Jahren war die Sepsis mit 50% die häufigste Manifestationsform der aufgetretenen Infektionen; als Erreger wurden in diesem Kollektiv zum größeren Teil andere Mikroorganismen als Pneumokokken (*E.coli*, *Pseudomonas*, *Streptokokken*) isoliert, während bei den älteren Patienten die Pneumokokken überwogen (Tabelle 23 und Abbildung 4).

Einfluß des Operationsalters auf das Infektionsrisiko

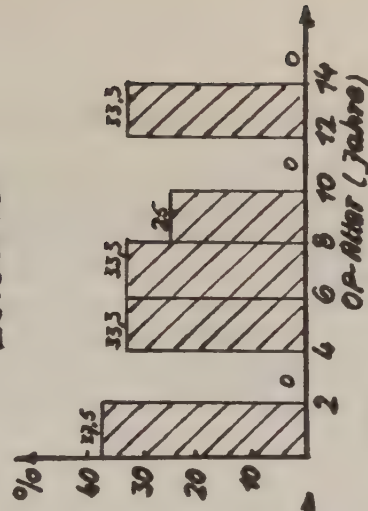
Morbidität



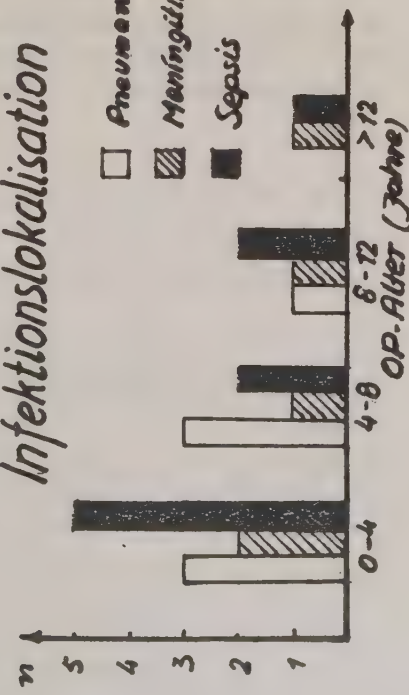
Mortalität



Letalität



Infektionslokalisation



Prozentuale Verteilung der Infektionen

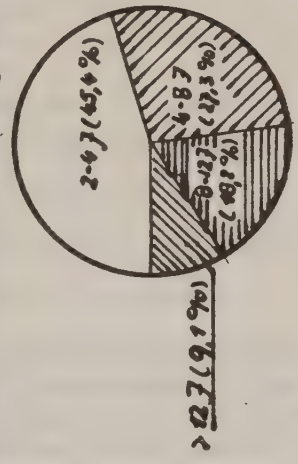


Tabelle 23.

Einfluß des Operationsalters auf Infektionslokalisation
und Infektionserreger

OP- Alter	Infektionslokalisation			Infektionserreger		
	Pneumo- nie(+)	Meningi- tis(+)	Sepsis (+)	Pneumo- kokken	Sonstige	unbekannt
< 4	3 (2)	2 (0)	5 (1)	2	E.coli Pseudomonas Streptokokken	5
4-8	3 (0)	1 (0)	2 (2)	3	kokkoide Stäbchen	2
8-12	1 (0)	1 (0)	2 (1)	3	-	1
> 12		1 (1)	1 (0)	-	Streptokokken	1
Gesamt	7 (2)	5 (1)	10 (4)	8	5	9

Infektion und Geschlecht

Zwischen dem Geschlecht der Patienten und der Disposition zu schweren Infektionen bestand ein deutlicher Zusammenhang. Sowohl die Morbidität als auch die Mortalität war beim männlichen Geschlecht bedeutend höher, was u.a. mit dem häufigeren Auftreten des M.Hodgkin als abwehrschwächende Grunderkrankung bei den Knaben zusammenhängen könnte (Tabelle 24). Keines der betroffenen 5 Mädchen machte mehr als eine Infektion durch, während 5 der 12 männlichen Patienten zweimal erkrankten.

Tabelle 24

Einfluß des Geschlechtes auf das Infektionsrisiko

Ge- schlecht	Anzahl der				Morbi- dität	Morta- lität	Leta- lität
	Patienten	Erkrankten	Infektionen	Todesfälle			
männlich	80	12	17	5	15%	6,25%	29,4%
weiblich	70	5	5	2	7,1%	2,9%	40%
Gesamt	150	17	22	7			

Zeitlicher Abstand zwischen Splenektomie und Infektionen

68,2% der Infektionen und 57,1% der infektionsbedingten Todesfälle ereigneten sich innerhalb eines Jahres nach der Splenektomie, 86,4% der Infektionen und 85,7% der Todesfälle innerhalb von 2 Jahren. Nur 9,1% der Erkrankungen traten nach mehr als 3 Jahren auf. Die Letalität war bei den früh auftretenden Infektionen eher geringer als bei denen, die sich später manifestierten (Tab.25). 2 Patienten, die in unterschiedlichen Zeitabständen zur Operation 2 Infektionen durchmachten, sind in Tabelle 25 doppelt aufgeführt.

Tabelle 25.

Zeitlicher Abstand zwischen Splenektomie und schweren Infektionen

Ab- stand	Anzahl der			Anteil an allen		Leta- lität
	Erkrankten	Infektionen	Todesfälle	Infekt.	Todesf.	
0-1J.	12	15	4	68,2%	57,1%	26,7%
1-2J.	4	4	2	18,2%	28,6%	50%
2-3J.	1	1	-	4,5%	-	0%
>3J.	2	2	1	9,1%	14,3%	50%
Gesamt	19	22	7	100%	100%	

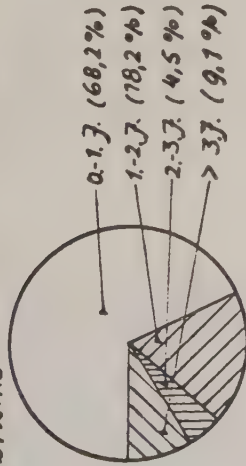
Alle 7 Pneumonien ereigneten sich im ersten postoperativen Jahr, während später überwiegend Sepsen auftraten (Tabelle 26 und Abbildung 5).

Tabelle 26.

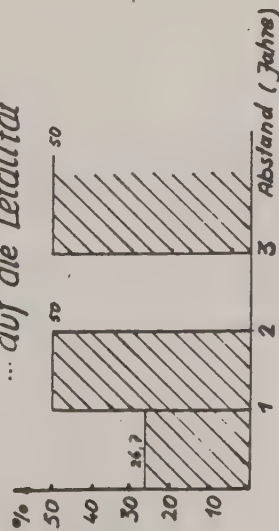
Einfluß des zeitlichen Abstandes zwischen Splenektomie und schweren Infektionen auf Infektionslokalisation und -erreger

Abstand in Jahren	Infektionslokalisation			Infektionserreger		
	Pneumo- nie(+)	Meningi- tis(+)	Sepsis (+)	Pneumo- kokken	Sonstige	unbekannt
0-1	7 (2)	3 (0)	5 (2)	6	E.coli Pseudomonas kokkoide Stäbchen	6
1-2	- -	1 (1)	3 (1)	1	Streptokokken	2
2-3	- -	1 (0)	- -	1	-	-
> 3	- -	- -	2 (1)		Streptokokken	1
Gesamt	7 (2)	5 (1)	10 (4)	8	5	9

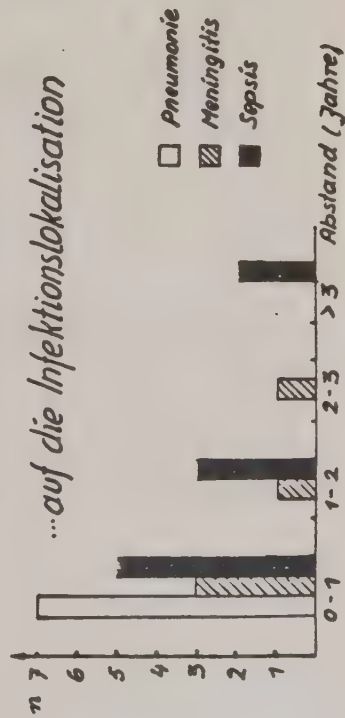
auf das Infektionsrisiko



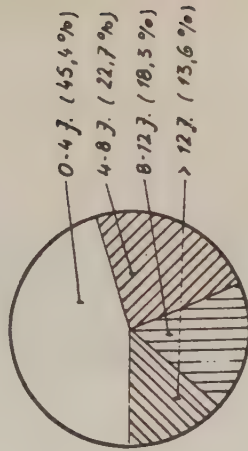
... auf die Letalität



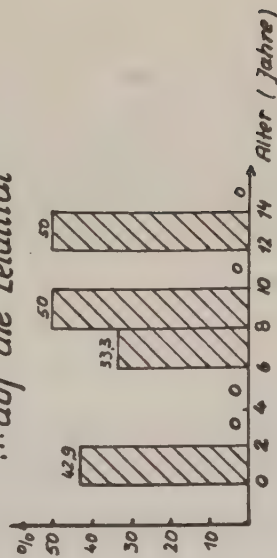
... auf die Infektionslokalisation



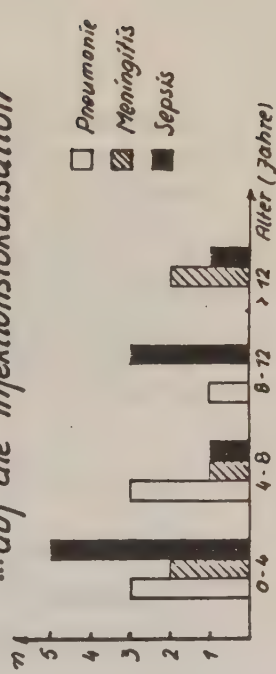
Einfluss des Alters auf das Infektionsrisiko



... auf die Letalität



... auf die Infektionslokalisation



Verteilung der Infektionen auf die verschiedenen Altersstufen

Wie zu erwarten, betraf ein großer Teil der Infektionen die jüngeren Patienten: Rund 45% der Erkrankungen und 43% der Todesfälle traten bei Kindern auf, die das vierte Lebensjahr noch nicht vollendet hatten (Tabelle 27; ein Kind, das zweimal zu verschiedenen Zeitpunkten erkrankt war, wird bei den beiden Alterskategorien aufgeführt). Etwa 1/3 der Erkrankungen trat vor dem 2. Geburtstag auf; die Letalität dieser Infektionen war höher als bei den älteren Kindern.

Tabelle 27. und Tabelle 28.

Häufigkeitsverteilung der Infektionen auf verschiedene Altersstufen

Alter	Anzahl der			Anteil an allen		Letalität
	Erkrankten	Infektionen	Todesfälle	Infekt.	Todesf.	
0-4J.	9	10	3	45,4%	42,8%	30%
4-8J.	3	5	1	22,7%	14,3%	20%
8-12J.	3	4	2	18,3%	28,6%	50%
> 12J.	3	3	1	13,6%	14,3%	33,3%
Gesamt	18	22	7	100%	100%	

Tabelle 28.

Alter	Anzahl der			Anteil an allen		Letalität
	Erkrankten	Infektionen	Todesfälle	Infekt.	Todesf.	
< 2J.	6	7	3	31,8%	42,9%	42,9%
> 2J.	12	15	4	68,2%	57,1%	26,7%
Gesamt	18	22	7	100%	100%	

Pneumonien ereigneten sich vor allem bei den jüngeren Jahrgängen (bis 8 Jahre). Bei den Patienten über 4 Jahren wurden als Erreger vornehmlich Pneumokokken isoliert, während bei den jüngeren Kindern zum größten Teil andere Mikroorganismen (E.coli, Pseudomonas, Streptokokken) beteiligt waren (Tabelle 29 und Abbildung 6).

Tabelle 29.

Einfluß des Erkrankungsalters auf Infektionslokalisation und Infektionserreger

Alter in Jahren	Infektionslokalisation			Pneumo- kokken	Infektionserreger	
	Pneumo- nie(+)	Meningi- tis(+)	Sepsis (+)		Sonstige	unbekannt
0-4	3 (2)	2 (0)	5 (1)	2	E.coli Pseudomonas Streptokokken	5
4-8	3 (0)	1 (0)	1 (1)	3	kokkoide Stäbchen	1
8-12	1 (0)	- -	3 (2)	2		2
> 12	- -	2 (1)	1 (0)	1	Streptokokken	1
Gesamt	7 (2)	5 (1)	10 (4)	8	5	9

8.5. Infektionsprophylaxe und ihre Erfolge

8.5.1. Pneumokokkenimpfung

Von den 161 in den Jahren 1967 bis 1981 splenektomierten Patienten der Kinderklinik der Universität München wurden 43 mit Pneumokokkenpolysaccharid vakziniert.

40 Kinder erhielten einen 14-valenten Impfstoff; es handelte sich um 16 Patienten mit hereditärer Sphärocytose, 14 mit M.Hodgkin, 7 mit Thalassämie, 3 mit portaler Hypertension, 2 mit einer Milzzyste und jeweils einen mit autoimmunhämolytischer Anämie, Sichelzellenanämie, Stomatocytose, Wilms-Tumor und Kasabach-Meritt-Syndrom.

In jüngster Zeit wurden 3 weitere Kinder (2 mit Sphärocytose, ein aus operationstechnischen Gründen splenektomiertes) mit einer neuen Vakzine behandelt, die gegen 17 Serotypen gerichtet ist.

Zwei Patienten erkrankten trotz der Impfung an schweren Pneumokokken-Infektionen:

Patient T.D. (Fall 16, Tabelle 14)

Der 1970 geborene Patient wurde im Juni 1978 wegen einer Lymphogranulomatose splenektomiert; wenige Tage nach der Operation erkrankte er erstmalig an einer Pneumokokkenpneumonie. Nachdem aufgrund eines positiven histologischen Befunds der entfernten Milz ein Ausbreitungsstadium III B diagnostiziert werden mußte, wurde eine cytostatische Therapie mit Endoxan und Vincristin eingeleitet und eine Bestrahlung durchgeführt.

Zum Schutz vor weiteren Infektionen erhielt das Kind eine perorale Penizillinprophylaxe und wurde im Juni 1979 mit einer 14-valenten Vakzine gegen Pneumokokken geimpft. Trotzdem erlitt es im November 1979 eine Pneumokokkensepsis. Nach Angaben von Köglmeier (144) wurde als Erreger der Serotyp 31 isoliert, der in der Vakzine enthalten war; der Anstieg des spezifischen Antikörpertiters nach der Impfung war jedoch für einen effektiven Impfschutz zu gering.

Ob zum Zeitpunkt der Erkrankung die angeordnete Penizillinprophylaxe durchgeführt worden war, ist fraglich.

Patient J.Z. (Fall 23, Tabelle 14)

Der an einem partiellen T-Zell-Defekt leidende Patient (geboren 1959) wurde im Februar 1971 splenektomiert, um die Symptomatik einer erworbenen autoimmunhämolytischen Anämie zu bessern. Nachdem er in der Folgezeit an 3 Pneumonien (1971, 1975, 1976) und einer wahrscheinlich viral bedingten Meningitis (1977) erkrankt war, wurde er im Oktober 1979 geimpft. Zwei Monate später erlag er unbeeinflusst von der gezielten Chemotherapie innerhalb von 12 Stunden einer Pneumokokkensepsis. Der isolierte Serotyp 34 war nicht im Impfstoff enthalten.

8.3.2. Antibiotikaprophylaxe

Seit dem Jahr 1976 wurde allen neu splenektomierten Patienten eine zwei- bis dreijährige Antibiotikaprophylaxe empfohlen, die in Form von oralen Penizillinpräparaten verabreicht wurde. Außer dem oben beschriebenen Patienten T.D. erlitten 3 weitere Kinder trotz eingeleiteter Antibiotikatherapie schwere Infektionen:

Patient T.V. (Fall 7, Tabelle 14)

Das an einer Panmyelopathie leidende Kind (geboren 1975) wurde mit 7 Monaten splenektomiert, nachdem es einen Monat zuvor eine Pseudomonassepsis überlebt hatte. Trotz einer Penizillinbehandlung verstarb es 4 Monate später an einer Pneumokokkensepsis.

Patient T.A. (Fall 11a, Tab. 14)

Dem 1972 geborenen Patienten wurde mit 5 1/2 Jahren wegen einer Sichelzellenanämie mit Hepatosplenomegalie die Milz entfernt. Wenige Tage nach der Operation erlitt er eine Pneumokokkenpneumonie, 7 Monate später trotz Antibiotikaprophylaxe eine von kokkoiden Stäbchen verursachte Pneumonie.

Patient F.C. (Fall 18a, Tabelle 14)

Das 1977 geborene Kind wurde im Januar 1979 splenektomiert; der Eingriff erfolgte zur Therapie einer Thrombocytopenie als Symptom eines Kasabach-Meritt-Syndroms. 3 Tage nach der Milzentfernung erkrankte es an einer Pseudomonas-Sepsis. Eine zweite Sepsis (durch B-Streptokokken verursacht) trat im Dezember 1980 trotz einer inzwischen eingeleiteten Antibiotikatherapie auf.

Zur Compliance der Patienten können keine Angaben gemacht werden.

8.5.3. Reimplantation von Milzgewebe

Um die oft fatalen Konsequenzen der totalen Splenektomie zu vermeiden, wurde bei 4 Patienten nach der Exstirpation einer rupturierten oder cystischen Milz der Versuch einer Reimplantation von Milzgewebe in die Bauchhöhle unternommen.

Fall 1 (S.M., geboren am 1.3.1980)

Dem weiblichen Säugling wurde im Alter von 4 Tagen die Milz wegen einer zweizeitigen durch eine Milzvenenthrombose verursachten Ruptur mit intraperitonealer Massenblutung entfernt und anschließend ein freies Milzpartikel von etwa 5 ml Volumen retroperitoneal implantiert.

Wegen eines starken Blutverlustes und einer Verbrauchskoagulopathie mußte das Kind nach der Operation zweimal mit Frischblut transfundiert werden. Ansonsten war der postoperative Verlauf komplikationslos. Nach der Splenektomie wurde eine Penizillinprophylaxe eingeleitet.

Fall 2 (M.F., geboren am 1.7.1980)

Das frühgeborene Mädchen erlitt nach der Geburt eine nekrotisierende Enterokolitis, die zu einer vierfachen Perforation des Querkolons führte. Am 7.7. mußte es einer Kolonresektion mit Gastrostomie unterzogen werden. 11 Tage später wurde der Säugling zur Übernähung einer Perforation an der Magenhinterrwand erneut laparotomiert, wobei die Milz an zwei Stellen verletzt wurde und wegen einer starken Blutung bei bestehender Blutungsanomalie exstirpiert werden mußte..

Ein "Teelöffel" (etwa 5 ml) voll Milzgewebe, das mit dem Skalpell in 1-2 mm große Stücke zerkleinert war, wurde in das Retroperitoneum implantiert. Nach einer postoperativen Sepsis (ohne Erregernachweis), die durch Austauschtransfusionen und Antibiotikagabe beherrscht werden konnte, erholte sich die Patientin zufriedenstellend.

Bei einer dritten Laparotomie, die 6 Monate später zur Rückverlagerung der Kolostomie durchgeführt wurde, konnte im Retroperitoneum ein "zwei-Haselnuß-großes" Milzregenerat gefunden und fotografiert werden.

Fall 3 (A.W., geboren am 8.7.1969)

Bei dem Patienten wurde im März 1980 die Ruptur einer stark entzündeten (Virusinfekt ?) hyperämischen Milz diagnostiziert; wahrscheinlich war das Ereignis durch einen leichten Sturz auf die rechte Körperseite provoziert worden. Das Organ wurde entfernt und ein kleiner Teil davon (5-8 ml) retroperitoneal reimplantiert.

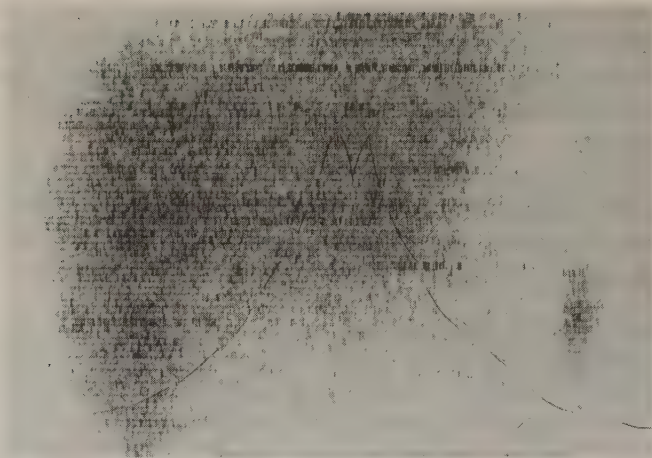
3 1/2 Monate nach der Operation konnte szintigraphisch eine 2cm x 3 cm große Anreicherung im Retroperitoneum festgestellt werden, die höchstwahrscheinlich dem Milzregenerat entsprach. Dem radiologischen Bericht ist zu entnehmen, daß die "Funktion der Milz (Phagocytose) von der Leber übernommen" wurde.

Fall 4 (N.H., geboren am 24.4.1967)

Bei der fast 13jährigen Patientin wurde im März 1980 wegen einer im Bereich des Milzhilus sitzenden doppelt faustgroßen Milzzyste eine Splenektomie durchgeführt. Anschließend wurde ein 2cm x 4cm x 4 cm großes kapsellooses Milzstück in toto retroperitoneal implantiert.

Ein Szintigramm, das 6 Monate nach der Operation angefertigt wurde, zeigte eine 3cm x 3cm x 1,6 cm große Anreicherung am Implantationsort des Milzgewebes entsprechend einem Milzregenerat.

Allen 4 Patienten ging es bei einer Nachuntersuchung 9-13 Monate nach der Operation den subjektiven Angaben zufolge sehr gut.



Oberbauchszintigramm 3 1/2 Monate nach Splenektomie und Reimplantation von 5 - 8 ml Milzgewebe bei einem 11-jährigen Patienten (Fall 3, S. 229)

2 cm x 3 cm große Aktivitätsanreicherung im Retroperitoneum an der Stelle des Milzregenerats.

8.6. Ergebnisse der Patientenbefragung

68 splenektomierte Patienten im Alter von 5 1/2 - 40 Jahren (davon 10 Patienten der Kinderchirurgischen Klinik des Städt. Krankenhauses München-Schwabing und 2 asplenische Mütter) wurden mit Hilfe eines standardisierten Fragebogens interviewt. Gefragt wurde nach subjektiven Beschwerden und somatischen Erkrankungen, die erst seit der Milzentfernung bemerkt wurden.

20 der Befragten berichteten, daß sie seit der Splenektomie deutlich infektionsanfälliger seien. 10 Patienten klagten über vermehrte abdominelle Beschwerden, die sich in häufigen Bauchschmerzen (dreimal), Fettunverträglichkeit (dreimal), Meteorismus (zweimal) und oft auftretender Diarrhoe äußerten; in 3 Fällen war klinisch ein Magen- oder Duodenalgeschwür diagnostiziert worden.

Zeichen einer vegetativen Labilität wurden von 9 Patienten angegeben; es handelte sich im einzelnen um eine ausgeprägte Leistungs- und Konzentrationsschwäche (fünfmal), Tachypnoe (viermal), stark erhöhte Schweißneigung (dreimal), Kopfschmerz (zweimal), sowie Tachykardie und orthostatische Regulationsstörungen (je einmal).

Die Ergebnisse der Befragung sind mit Vorbehalt zu werten, da zum ersten der mögliche Einfluß einer Erwartungshaltung von Interviewer und Patient berücksichtigt werden muß, zum zweiten auch bei milzgesunden Personen Klagen über Befindungsstörungen nicht selten sind.

8.7. Besonderheiten des Postsplenektomie-Blutbildes

Für die folgenden Analysen wurden die hämatologischen Laborwerte von 102 splenektomierten Patienten im Schulkind- und Erwachsenenalter (7 1/2 - 37 Jahre) ausgewertet.

Bei 10 Kindern wurden die entsprechenden Daten den Krankenblättern entnommen. Die restlichen 92 Blutbilder wurden anlässlich einer Nachuntersuchung bestimmt. Zur Beurteilung langfristiger Veränderungen wurden nur Befunde herangezogen, deren Abstand zur Milzexstirpation mindestens 8 Monate betrug.

8.7.1. Erythrocytäres System

Hinsichtlich Hb-Wert, Hämatokrit, Erythrocytenzahl und mittlerem Erythrocytenvolumen wurden kaum Besonderheiten festgestellt.

4 Kinder hatten eine leichte Polyglobulie; eine Anämie mit Hb-Werten von 8,9 - 13,1 g/100 ml fand sich bei 7 Patienten, wobei es sich bei 3 Kindern um die persistierende Form einer Thalassämie oder eines erythrocytären Enzymdefekts handelte.

Die Retikuloocytenzahl war in 12 Fällen erhöht; durchwegs waren Patienten betroffen, die wegen einer Anämie splenektomiert worden waren.

Abnorme Erythrocytenformen wurden in 20 Fällen festgestellt (abgesehen von Kugelzellen, die als typisches Merkmal im Blut fast aller Sphärocytosekranken gesehen wurden). Anisocyten fanden sich bei 20 Patienten (davon 8 mit einer Anämie, 5 mit Milzruptur, jeweils 2 mit ITP und portaler Hypertension und ein Lymphogranulomatose-Patient), Poikilocyten zusätzlich bei 8 Patienten (jeweils 2 mit einer Anämie, Milzruptur und portaler Hypertension, jeweils einer mit ITP und M.Hödgkin), Targetzellen bei 3 und Stechapfelformen bei 2 Patienten.

Die häufigsten Normabweichungen betrafen Einschlußkörper der Erythrocyten, die bei Milzgesunden sehr selten nachweisbar sind, im untersuchten splenektomierten Kollektiv jedoch in den meisten Fällen vorhanden waren. Bei 3 Patienten mit Sphärocytose enthielten die roten Blutkörperchen Heinz'sche Innenkörper, bei 5 Kindern mit der selben Erkrankung war ein Teil der Erythrocyten toxisch granuliert.

Jollykörperchen als typisches Merkmal einer fehlenden Milzfunktion wurden bei allen Patienten gefunden, denen die Milz aus internistischer Indikation (wie Anämie, M.Hodgkin u.s.w.) entfernt worden war, ebenso bei Kindern mit portaler Hypertension, isolierten Milzerkrankungen und Wilms-Tumor, sowie nach Splenektomie aus operationstechnischen Gründen.

Auch im Blut eines Mädchens, dem eine kleine Nebenmilz belassen worden war, wurden die Einschlusskörper festgestellt.

In dem Kollektiv der 24 Patienten mit einer Milzruptur waren dagegen bei 16 Patienten (66,7%) keine Jollykörper nachweisbar, was auf das Vorhandensein funktionell wirksamen Milzgewebes schließen läßt. Klammert man aus dieser Gruppe 2 Patienten aus, bei denen eine Replantation von Milzgewebe vorgenommen wurde, ergibt sich ein prozentualer Anteil von 63,6% Blutbildern ohne Jollykörper bei posttraumatisch splenektomierten Kindern.

Tabelle 30.

Howell-Jolly-Körper in den Erythrocyten von 85 splenektomierten Patienten ohne Reimplantation von Milzgewebe

Grundkrankheit	alle	Jolly positiv		Jolly negativ	
		n	%	n	%
alles außer Ruptur	63	63	(100)	0	(0)
Milzruptur	22	8	(36,4)	14	(63,6)

In den Erythrocyten der 4 Kinder, denen Milzgewebe retroperitoneal implantiert worden war, sollten sich keine Einschlusskörper finden lassen. Doch wurden entgegen aller Erwartung nur bei den 2 Patienten Jollykörper vermißt, die eine Milzruptur erlitten hatten. Bei den beiden anderen Mädchen, denen die Milz wegen einer Cyste bzw. aus operationstechnischen Gründen ohne vorherige Ruptur entfernt werden mußte, konnten jedoch die Einschlusskörper nachgewiesen werden, obwohl bei einem der Kinder szintigraphisch die Phagocytosefähigkeit des Milzregenerats im Bezug auf Radiokolloid festgestellt worden war.

8.7.2. Leukocytäres und thrombocytäres System

Der Beurteilung von Normabweichungen des Postsplenektomie-Blutbildes wurden folgende Normalwerte (95%-Vertrauensbereich) für Kinder bis 15 Jahre (nach wissenschaftlichen Tabellen von Dr.Fresenius) und Erwachsenen (nach wissenschaftlichen Tabellen der Nordmark-Werke) zugrunde gelegt:

Tabelle 31.

Normalwerte des Blutbildes (95 %-Vertrauensbereich)

Zelltyp	6 - 15 Jahre	> 15 Jahre
Thrombocyten (Zählkammer)	200 000 - 470 000/mm ³	140 000 - 440 000/mm ³
Leukocyten	5500-10.800/mm ³	4000-10.000/mm ³
Basophile	0 - 0,5 %	0 - 1 %
Eosinophile	1 - 5 %	1 - 4 %
Segmentkernige	55 - 65 %	45 - 80 %
Lymphocyten	30 - 40 %	20 - 40 %
Monocyten	0,5 - 6 %	2 - 8 %

8.7.2.1. Postoperative Entwicklung

Bei 19 Patienten im Alter von 6 - 12 Jahren wurden in der ersten bis dritten Woche nach der Splenektomie in 1-4tägigem Abstand Blutbilder angefertigt; aus diesem Grunde war es möglich aus den Krankenakten dieser Kinder die postoperativen Veränderungen verschiedener hämatologischer Parameter lückenlos zu rekonstruieren. In das analysierte Kollektiv wurde kein Hodgkin-Patient aufgenommen, da diese Krankheit bereits in der frühen postoperativen Phase mit Cytostatika therapiert wurde.

Aus Tabelle 32 ist die Veränderung der absoluten bzw. relativen Anzahl einiger Blutzellarten während einer Zeitspanne von 18 Tagen ersichtlich.

Tabelle 32.

Entwicklung einiger Blutbildparameter in den ersten
Wochen nach der Splenektomie

Postoperativer Tag	Leuko- cyten/mm ³	Thrombo- cyten/mm ³	Segment- kernige (%)	Lympho- cyten (%)	Mono- cyten (%)
präoperativ	6 347	212 125	52	37	5
1. und 2.	23 409	282 000	83	6	5
3. und 4.	13 381	372 333	70	17	8
5. und 6.	11 313	529 750	63	23	7
7. und 8.	10 782	785 875	49	37	8
9. und 10.	9 917	1 010 000	46	42	8
11. mit 14.	9 668	888 750	43	44	8
15. mit 18.	9 392	528 256	39	47	8

In Übereinstimmung zur Literatur ist ein starker Anstieg der Thrombocytenzahl festzustellen, der um den 10. postoperativen Tag mit einem durchschnittlichen Wert von über einer Million seinen Höhepunkt erreichte und dann wieder langsam zurückging. Bei 71 Patienten (ohne M.Hodgkin), deren Plättchenzahl etwa

eine Woche nach der Splenektomie aus den Krankenakten zu entnehmen war, lagen 16 Werte zwischen 1,0 und 1,7 Millionen, kein einziger unter 500 000 (auch bei ITP-Patienten). Dabei kam es zu keinem einzigen thromboembolischen Zwischenfall.

Die Leukocytenzahl ging nach einer physiologischen Spitze am ersten und zweiten postoperativen Tag beständig zurück und lag bereits eine Woche später wieder im Bereich der Norm.

Im Differentialblutbild fällt in den ersten Tagen nach der Splenektomie eine relative Lymphopenie von durchschnittlich etwa 7% auf, die sich am siebten und achten Tag zur selben Zeit wie die Leukocytose normalisierte; 2 Tage später überschritt die Lymphocytenzahl bereits die obere Normgrenze und lag Anfang der dritten Woche bei 48%.

Ein spiegelbildliches Verhalten zeigte die Zahl der segmentkernigen Granulocyten, die nach einem unmittelbar postoperativen Anstieg auf etwa 83% kontinuierlich abfiel und am Ende der ersten Woche in eine Neutropenie überging.

Der relative Anteil der Monocyten vergrößerte sich von präoperativ etwa 5% auf über 8% am dritten bis vierten Tag und hielt sich während der gesamten Beobachtungszeit auf übernormalen Werten von 7 - 8%.

Eine graphische Darstellung der beschriebenen Entwicklungsvorgänge im hämatologischen System zeigen Abbildung 7 und 8.

Entwicklung der Leukocyten- und Thrombocytenzahl in den ersten postoperativen Wochen

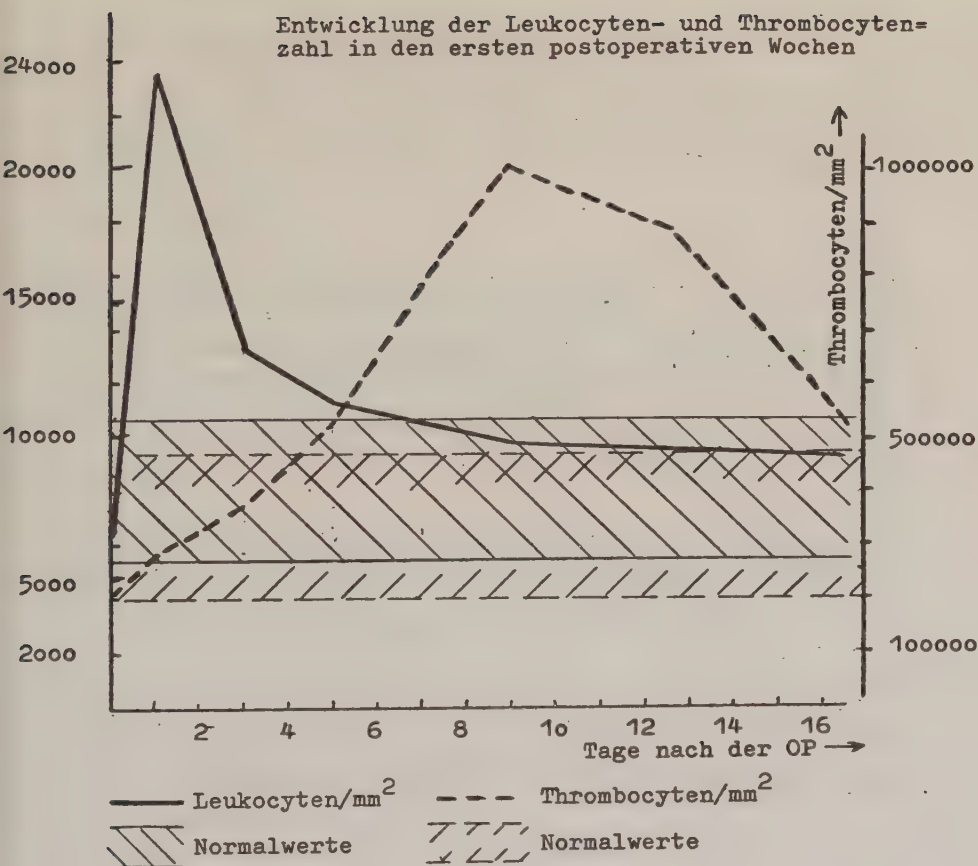


Abbildung 7

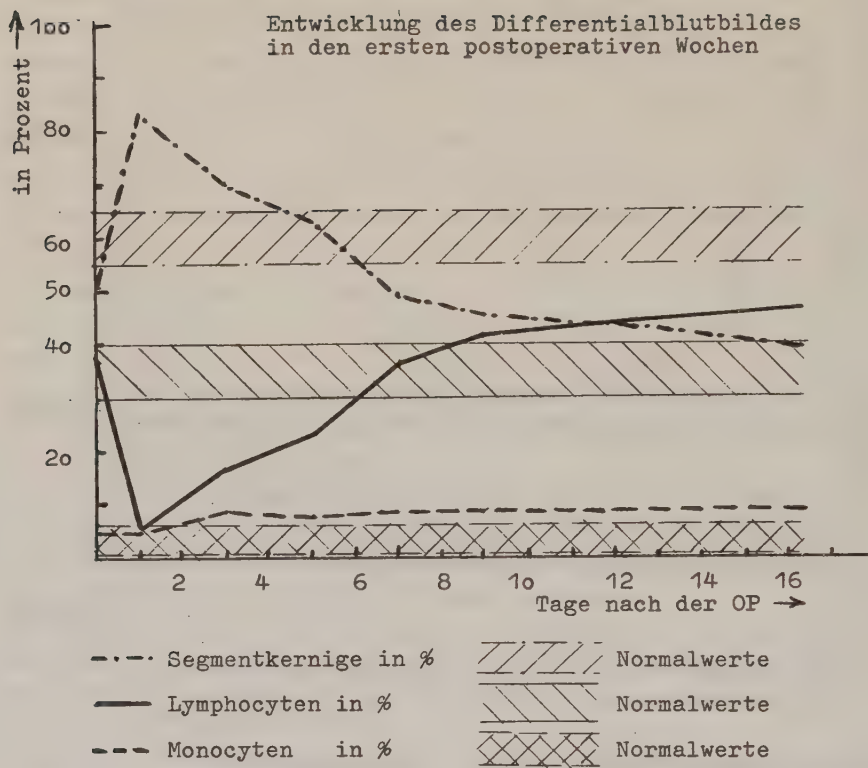


Abbildung 8.

8.7.2.2. Langfristige Veränderungen

Die Blutabnahmen für die Erstellung der Blutbilder erfolgten zu Zeitpunkten, an denen keine Erkrankungen oder therapeutischen Maßnahmen bekannt waren, die die Zahl der Blutzellen hätten beeinflussen können.

Leuko-, Lympho- und Thrombocyten

Eine Leukocytose wurde bei 47% der Patienten festgestellt, eine relative Lymphocytose bei nahezu 50%; bei beinahe 30% der Nachuntersuchten überschritt die Thrombocytenzahl die obere Normgrenze von 440 000 bzw. 470 000/mm³.

Tabelle 33.

Besonderheiten des Blutbildes
bei 102 splenektomierten Patienten

Erhöhte Werte	n	%
Leukocytose	48	47,1
Lymphocytose	50	49,0
Thrombocytose	30	29,4
Basophilie	6	5,9
Eosinophilie	21	20,6
Monophilie	29	28,4

Die Grundkrankheit scheint einen gewissen Einfluß auf die Häufigkeit der Normabweichungen zu haben: Soweit aus dem geringen Datenmaterial ersichtlich ist, prädisponierten vor allem die Anämien zu einer Leukocytose und Thrombocytose, während Patienten mit Milzruptur und M.Hodgkin nur in geringem Umfang von diesen Veränderungen betroffen waren. Bei Kindern mit einer Milzruptur wurde häufig eine Erhöhung der relativen Lymphocytenzahl festgestellt (Tabelle 34).

Tabelle 34.

Beziehung zwischen Leuko-, Lympho-, Thrombocytose und Grundkrankheit

Grundkrankheit	n	Leukocytose		Lymphocytose		Thrombocytose	
		n	%	n	%	n	%
Sphärocytose	34	21	(61,8)	13	(38,2)	16	(47,1)
M.Hodgkin	16	5	(31,3)	4	(25)	2	(12,5)
Milzruptur	22	3	(13,6)	15	(68,2)	3	(13,6)
Port.Hypertens.	9	5	(55,6)	4	(44,4)	2	(22,2)
ITP	7	6	(85,7)	3	(42,9)	1	(14,3)
Sonst.Anämien	6	4	(66,7)	5	(83,3)	4	(66,7)
Milzerkrankung	3	2	(66,7)	2	(66,7)	-	-
OP-technisch	1	-	-	-	-	1	(100)
Sonstiges	4	2	(50)	4	(100)	1	(100)
Gesamt	102	48		50		30	

Sonstige Anämien: Thalassämie (2), nicht sphärocytische hämolytische Anämien (2)
Enzymdefekt (2)

Milzerkrankung: Cyste (3), Abszeß (1), Dystopie (1)

Sonstiges: Wilms-Tumor (2), M.Gaucher (1), Splenomegalie unb. Ätiologie (1)

Zwischen der Zahl der Leukocyten und dem Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Splenektomie bestand kein Zusammenhang. Thrombocytose und Lymphocytose waren dagegen bei einer Operation vor dem vierten bzw. achten Geburtstag weit häufiger als bei den älteren Jahrgängen (Tabelle 35 und Abbildung 9a); mit wachsendem Operationsalter des Patienten kommt es anscheinend zu einer Normalisierung des Blutbilds.

Tabelle 35.

Beziehung zwischen Leuko- $\rightarrow$ Lympho- $\rightarrow$ Thrombocytose und Operationsalter

OP-Alter (in Jahren)	n	Leukocytose		Lymphocytose		Thrombocytose	
		n	%	n	%	n	%
<4	10	4	(40)	6	(60)	4	(40)
4-8	38	18	(47,4)	23	(60,5)	11	(28,9)
8-12	32	17	(53,1)	15	(46,9)	9	(28,1)
>12	22	9	(40,9)	6	(27,3)	6	(27,3)
Gesamt	102	48		50		30	

Eine gewisse Bedeutung muß auch dem Geschlechtsfaktor beigelegt werden: Alle 3 Zelltypen waren bei den splenektomierten Mädchen und Frauen im peripheren Blut häufiger über die Norm vermehrt als bei den männlichen Patienten. Eine Leukocytose trat z.B. beim weiblichen Geschlecht doppelt so häufig auf wie beim männlichen.

Tabelle 36.

Beziehung zwischen Leuko-, Lympho-, Thrombocytose und Geschlecht des Patienten

Geschlecht	n	Leukocytose		Lymphocytose		Thrombocytose	
		n	%	n	%	n	%
männlich	55	18	(32,7)	25	(45,4)	13	(23,6)
weiblich	47	30	(63,8)	25	(53,2)	17	(36,2)
Gesamt	102	48		50		30	

Die Häufigkeit von Leukocytosen und Lymphocytosen ließ keine eindeutige Abhängigkeit von der Zeitspanne zwischen Milzexstirpation und Nachuntersuchung erkennen. Dagegen schien die Lymphocytose umso seltener zu werden, je länger die Operation zurücklag (Tabelle 37 und Abbildung 9).

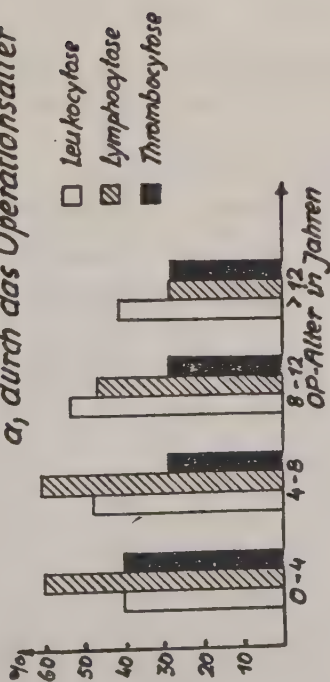
Tabelle 37.

Beziehung zwischen Leuko-, Lympho-, Thrombocytose und zeitlichem Abstand von der Splenektomie

Abstand (in Jahren)	n	Leukocytose		Lymphocytose		Thrombocytose	
		n	%	n	%	n	%
<4	19	7	(36,8)	11	(57,9)	7	(36,8)
4-8	40	22	(55)	23	(57,5)	8	(20)
>8	43	19	(44,2)	16	(37,2)	15	(34,9)
Gesamt	102	48		50		30	

Beeinflussung von Leuko-Lympho- und Thrombocytose

a, durch das Operationsalter



b, durch den zeitl. Abstand von der Splenektomie

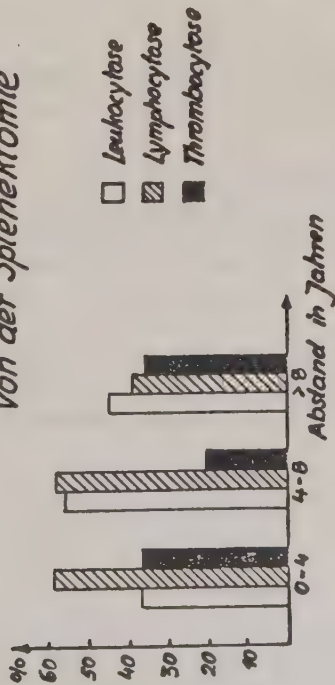
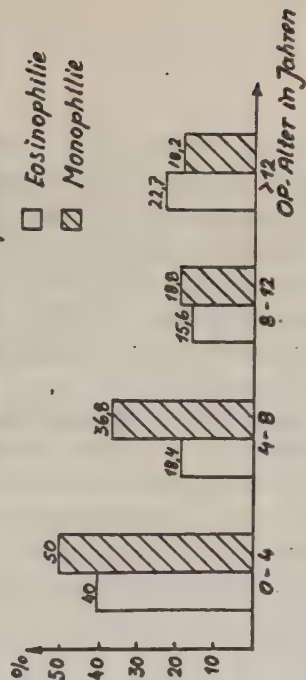


Abb. 9.

Beeinflussung von Eosinophilie und Monophilie

a, durch das Operationsalter



b, durch den zeitl. Abstand von der Splenektomie

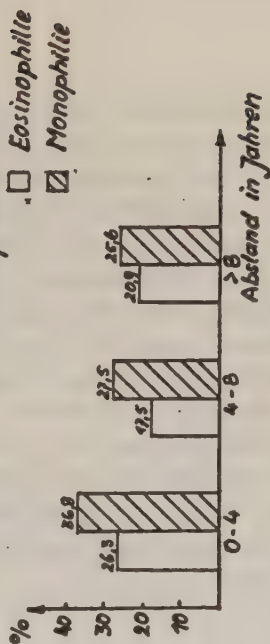


Abb. 10.

Interessante Ergebnisse erbrachte ein Vergleich der Blutbilder von 23 über 6jährigen Patienten mit und ohne Jollykörpern. peripheren Blutbild, denen die Milz wegen einer traumatischen Verletzung entfernt worden war. Es sollte mit dieser Analyse untersucht werden, ob das zur "pitting function" befähigte heterotope Milzgewebe einer vermuteten Splenose auch zur Normalisierung der Leukocyten-, Lymphocyten- und Thrombocytenzahl beitragen kann.

Tatsächlich wies das Kollektiv, dessen Erythrocyten keine Einslußkörper enthielten, im Durchschnitt deutlich niedrigere und normalere Werte bei allen drei Zelltypen auf. (Tabelle 38). Die Unterschiede, die statistisch nicht signifikant waren, beruhten nicht auf einer Ungleichheit der Altersverteilung, da bei den Untersuchungsgruppen die altersmäßige Zusammensetzung sehr ähnlich war.

Tabelle 38.

Vergleich der Leukocyten-, Lymphocyten- und Thrombocytenzahl von 23 wegen einer Milzruptur splenektomierten Patienten mit und ohne Jolly-Körpern

Jolly-Körper	Untersuchungs- alter (Mittelw.)	Leukocyten $\bar{x}$ (s)	Lymphocyten $\bar{x}$ (s)	Thrombocyten $\bar{x}$ (s)
+	14 $\frac{3}{12}$ J.	8750/mm ³ (1917,6)	46,4 % (16,0)	400375/mm ³ (58553,9)
-	14 $\frac{10}{12}$ J.	8060/mm ³ (1469,1)	43,3 % (12,3)	328133,3/mm ³ (122855,2)

Die wichtigsten Blutbildparameter der 4 Patienten mit reimplantiertem Milzgewebe sind in Tabelle 39 zusammengestellt. Im Vergleich zum altersentsprechenden Normbereich war bei den jüngeren Kindern sowohl die Zahl der Thrombocyten als auch die der Leukocyten erhöht. Bei allen 4 Patienten fand sich eine relative Lymphocytose, die nach den bisherigen Betrachtungen unter allen quantitativen Merkmalen des Postsplenektomie-Blutbildes das sensibelste zu sein scheint.

Tabelle 39.

Blutbild von 4 Patienten mit reimplantiertem Milzgewebe

Fall	Grundkrankheit	Alter	OP-Alter	Jolly-Körper	Leukocyten pro mm ³	Lymphocyten (%)	Thrombocyten pro mm ³
1	Ruptur	1 $\frac{1}{12}$ J.	4 Tg.	-	17 100	73	520 000
2	Magenperforation	9 Mo.	18 Tg.	+	16 600	80	602 000
3	Ruptur	11 $\frac{9}{12}$ J.	10 $\frac{7}{12}$ J.	-	8 300	60	272 000
4	Cyste	13 $\frac{11}{12}$ J.	12 $\frac{10}{12}$ J.	+	7 500	41	356 000

Differentialblutbild

Im Differentialblutbild ist außer der oben beschriebenen relativen Lymphocytose eine Eosinophilie bei etwa 20% und eine Vermehrung der Monocyten bei nahezu 30% der Patienten zu erwähnen (Tabelle 33). Wie aus Tabelle 40 und 41 ersichtlich ist, nahm die Häufigkeit der Monocytose mit steigendem Operationsalter und wachsendem zeitlichen Abstand zur Splenektomie ab; die gleiche Tendenz - wennauch weniger deutlich ausgeprägt - zeigte sich bei den eosinophilen Granulocyten (Abbildung 10).

Tabelle 40.

Einfluß des Operationsalters auf Eosinophilie und Monophilie

OP-Alter (in Jahren)	n	Eosinophilie n %	Monophilie n %
< 4	10	4 (40)	5 (50)
4-8	38	7 (18,4)	14 (36,8)
8-12	32	5 (15,6)	6 (18,8)
12	22	5 (22,7)	4 (18,2)
Gesamt	102	21	29

Tabelle 41.

Einfluß des zeitl. Abstandes von der Splenektomie
auf Eosinophilie und Monophilie

Abstand (in Jahren)	n	Eosinophilie n %	Monophilie n %
4	19	5 (26,3)	7 (36,8)
4-8	40	7 (17,5)	11 (27,5)
8	43	9 (20,9)	11 (25,6)
Gesamt	102	21	29

8.8. Serumkonzentration verschiedener Plasmaproteine nach Splenektomie

8.8.1. Eiweißfraktionen

Zur folgenden Analyse wurden die Plasmaelektrophoresen von 33 splenektomierten Patienten über 7 Jahren ausgewertet, die 4 Monate bis 12 Jahre nach der Milzentfernung angefertigt worden waren. Zum Zeitpunkt der Untersuchungen waren keine Erkrankungen mit Einfluß auf das Eiweißspektrum bekannt.

Die schnell wandernden Proteine Albumin und α_1 -Globulin waren in den meisten Fällen normal, bei 11% bzw. 6% der Patienten vermindert; die α_2 -, β - und γ -Fraktionen waren dagegen bei über 30% der Patienten über die Norm erhöht (Tabelle 42).

Tabelle 42.

Normabweichungen der Elektrophorese von 33 splenektomierten Patienten 4 Monate bis 19 Jahre nach der Operation

Fraktion	normal	↑ (%)	↓ (%)
Albumin	31		4 (11)
α_1	33		2 (6)
α_2	23	12 (34)	
β	22	13 (37)	
γ	24	11 (31)	

8.8.2. Alpha-1-Antitrypsin (AAT)

Im Serum von 61 milzexstirpierten Patienten im Alter von 8 - 40 Jahren wurde frühestens 8 Monate nach der Splenektomie die

Konzentration des AAT bestimmt. Die Normalwerte wurden von Krampol (145) mit dem selben nephelometrischen Meßgerät an 140 milzgesunden, über 8 Jahre alten Kindern bestimmt; der Normbereich lag bei 130 - 300 mg/dl.

Bei einer Durchschnittskonzentration von 178 mg/dl (Standardabweichung 55,6 mg/dl) fand sich nur bei einem der 61 splenektomierten Patienten ein über die Norm erhöhter, bei 12 Patienten (etwa 20 %) dagegen ein erniedrigter Wert.

8.8.3. Transferrin

Der Serumspegel des Eisen-bindenden Proteins wurde an dem gleichen Patientengut wie in Kapitel 8.8.2. nephelometrisch bestimmt. Die durchschnittliche Konzentration betrug 407,3 mg/dl (Standard-Abweichung 122,3 mg/dl). Bei einem Normbereich von 240 - 460 mg/dl waren 20 von 51 Werten (34 %) mäßig bis stark erhöht, kein einziger dagegen erniedrigt.

Die erhöhten Transferrinspiegel betrafen fast zur Hälfte (9 von 20) Patienten mit einer Sphärocytose oder anderen Anämieformen; die restlichen 11 erhöhten Werte waren ohne Bevorzugung auf die übrigen Grundkrankheiten verteilt.

8.8.4. Serumenzyme

Retrospektiv wurden aus den Krankenakten von 22 lebergesunden Kindern, denen im Alter von 4 1/2 - 13 Jahren die Milz entfernt werden mußte, prä- und postoperative Serumaktivitäten der GOT und GPT ermittelt und in einem Vergleich einander gegenübergestellt.

Dabei zeigte sich, daß beide Enzyme vier Monate bis vier Jahre nach der Milzexstirpation eine höhere Serumaktivität entwickelten als wenige Tage vor der Operation: SGPT stieg von präoperativ 7,5 IU auf 9,2 IU, SGOT von 12,4 IU auf 15,3 IU. Der t-Test für verbundene Stichproben ergab für die GOT einen statistisch signifikanten Unterschied auf dem 1%-Niveau (Tabelle 43).

Es kann nicht ausgeschlossen werden, daß auch das höhere Lebensalter zum Zeitpunkt der 2. Untersuchung einen Einfluß auf das Vergleichsresultat haben könnte, doch sind im allgemeinen bei

Kindern über 2 Jahren die Veränderungen bei beiden Enzymaktivitäten innerhalb von einigen Jahren sehr gering.

Tabelle 43.

Enzymaktivität der GOT und GPT im Serum von
22 splenektomierten Patienten vor und
4 Monate bis 4 Jahre nach der Operation

Enzym	präoperativ	postoperativ	Signifikanz- niveau
GOT	12,4 IU	15,3 IU	p < 0,01
GPT	7,5 IU	9,2 IU	

8.9. Serumkonzentration von Immunglobulinen und Komplementfaktoren nach Splenektomie

8.9.1. Spezifische Antikörpertiter

Die Titerhöhe von Antikörpern gegen verschiedene gramnegative Bakterien (E.coli, Klebsiella-Gruppe, Proteus, Pseudomonas aer.) wurde bei 25 Patienten 9 Monate bis 13 Jahre nach erfolgter Milzentfernung bestimmt. Die durchschnittlichen Normalwerte für verschiedene Altersstufen wurden einem Aufsatz von Leuthner (156) entnommen.

Bei einem Vergleich der Befunde von 21 splenektomierten Kindern (ohne reimplantiertes Milzgewebe) mit den durchschnittlichen Werten altersentsprechender milzgesunder Kinder wurde deutlich, daß die Antikörper gegen E.coli in dem asplenischen Kollektiv bei 71% der Patienten vermehrt waren, während die gegen Klebsiella, Proteus und Pseudomonas gerichteten Antikörper in 57 - 71% der Fälle erniedrigte Serumkonzentrationen aufwiesen (Tabelle 44).

Tabelle 44.

Antikörpertiter gegen gramnegative Bakterien von 21 splenektomierten
Patienten 2 - 13 Jahre nach der Operation

Bakterien	normal	erniedrigt			erhöht		
		gesamt (%)	1 Titer- stufe	>1 Titer- stufe	gesamt (%)	1 Titer- stufe	>1 Tite- stufe
E.coli	6				15(71)	9	6
Klebsiella	6	12(57)	6	6	3(14)	3	
Proteus	6	12(57)	9	3	3(14)	3	
Ps. aer.	4	15(71)	11	4	2(10)	1	1

Bei den 4 reimplantierten Kindern ließ sich nur in einem Fall ein erniedrigter Antikörpertiter gegenüber der Klebsiella-Gruppe nachweisen, während die Antikörper gegen E.coli bei 3 von 4 Patienten, die Antikörper gegen Proteus und Pseudomonas bei jeweils 2 Patienten gegenüber der Norm vermehrt waren (Tabelle 45). Das Kollektiv mit Milzregeneraten zeigte demnach im Gegensatz zu dem vollständig asplenischen Kollektiv eher eine Tendenz zu erhöhten Werten.

Tabelle 45.

Antikörpertiter gegen gramnegative Bakterien von
4 reimplantierten Kindern

Bakterien	normal	erniedrigt	erhöht
E.coli	1		3
Klebsiella	3	1	
Proteus	2		2
Ps. aer.	2		2

8.9.2. Immunglobulin E

Der IgE-Spiegel wurde im Serum von 18 Patienten (7 7/12 - 20 7/12 Jahre) bestimmt, die Jahre zuvor wegen einer Milzruptur, einer isolierten Milzerkrankung oder aus operationstechnischen Gründen splenektomiert worden waren. Bei einem Normbereich von 45 bis 150 U/ml waren in 11 Fällen normale Werte festzustellen, in 4 Fällen stark erhöhte Werte über 390 U/ml. Bei einem Patienten war die Konzentration nur leicht erhöht, bei 2 Patienten grenzwertig hoch.

Obwohl ein Zusammenhang zwischen Zahl der eosinophilen Granulozyten und Höhe des IgE-Spiegels bekannt ist, war nur in einem Fall eine IgE-Erhöhung mit einer Eosinophilie verbunden. Eine allergische Diathese war lediglich bei einem der Kinder bekannt.

8.9.3. Immunglobuline der Klassen G,A,M und Komplementfaktoren C₃ und C₄

Im Serum von 100 bzw. 87 splenektomierten Patienten im Alter von 9 Monaten bis 40 Jahren wurden mit Hilfe eines Nephelometers die Konzentrationen von IgG, IgA, IgM sowie von C₃ und C₄ gemessen. Aus diesem Kollektiv wurden aus Gründen der Einheitlichkeit 8 (Immunglobuline) bzw. 6 (Komplementfaktoren) Kinder ausgeschlossen, die jünger als 7 1/2 Jahre waren.

Die so definierte Studiengruppe setzte sich zusammen aus 83 Patienten der Kinderklinik der Universität München (einschließlich 2 splenektomierten Patientenmüttern) und 9 Patienten der Kinderklinik des Krankenhauses München-Schwabing. Die Blutentnahmen erfolgten 8 Monate bis 37 Jahre nach der Operation.

Als Kontrolle diente ein Kollektiv von 140 milzgesunden Kindern und Jugendlichen im Alter von 8 - 16 7/12 Jahren, deren Werte von Krampol (145) im Rahmen einer klinischen Studie mit dem selben Meßgerät untersucht worden waren.

Um eine mögliche Altersabhängigkeit der Immunglobulin- und Komplementkonzentrationen, die eine Unterteilung der Gesamtkollektive in verschiedene Alterskategorien erforderlich machen würde, auszuschließen, wurden in der Kontrollgruppe die durchschnittlichen Werte der 8 - 10Jährigen, 10 - 12Jährigen und über 12Jährigen gesondert errechnet und auf Veränderungen untersucht.

Dabei waren zwischen den einzelnen Gruppen keine wesentlichen Unterschiede zu registrieren; insbesondere zeigte sich bei keinem der 5 untersuchten Abwehrstoffe eine Tendenz zur Konzentrationszunahme mit wachsendem Lebensalter (Tabelle 46). Es wurde daraus die Berechtigung abgeleitet, alle Patienten über 8 Jahre in einheitliche Kollektive zusammenzufassen.

Die prozentuale Altersverteilung war bei der Kontroll- und der Studiengruppe sehr ähnlich; die obere Altersgrenze lag bei den splenektomierten Patienten höher, was aber für die folgenden Analysen ohne jede Bedeutung ist.

Tabelle 46.

Verhalten der Serumkonzentrationen von IgG, IgA, IgM, C₃ und C₄ eines Kontrollkollektivs bei steigendem Alter.

Alter in Jahren	IgG (mg/dl)	IgA (mg/dl)	IgM (mg/dl)	C ₃ (mg/dl)	C ₄ (mg/dl)
8-10	1202,1	136,4	130,3	123,4	22,1
10-12	1201,6	146,4	133,2	135,0	15,1
12-16 $\frac{7}{12}$	1199,6	145,5	134,5	124,5	22,1

Bei allen 5 untersuchten Abwehrstoffen wurden deutliche Konzentrationsunterschiede zwischen splenektomiertem Kollektiv und Vergleichskollektiv festgestellt: IgG, IgA, C₃ und C₄ waren im Serum asplenischer Patienten im Durchschnitt erhöht, IgM stark vermindert. Die Unterschiede erwiesen sich als statistisch signifikant mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 0,1% (Immunglobuline) bzw. 0,5% (Komplementfaktoren) (Tabelle 47).

Tabelle 47.

Vergleich der Serumkonzentrationen von IgG, IgA, IgM, C₃ und C₄ zwischen einer milzgesunden Kontrollgruppe und einem Kollektiv von splenektomierten Patienten (Angaben in mg/dl)

Stoffklasse	Kontrollgruppe			Splenektomiegruppe			Signifikanzniveau
	n	$\bar{x}$	s	n	$\bar{x}$	s	
IgG	140	1200,7	281,5	92	1556,3	492,9	↑ p < 0,001
IgA	140	143,6	65,8	92	268,4	132,9	↑ p < 0,001
IgM	140	134,0	59,1	92	108,9	47,5	↓ p < 0,001
C ₃	140	127,6	32,1	81	141,7	35,3	↑ p < 0,005
C ₄	140	23,1	9,0	81	27,1	9,2	↑ p < 0,005

Einfluß der Grundkrankheit

Bei dem Versuch, die Frage nach einer möglichen Beziehung zwischen Grundkrankheit und Serumkonzentration der Abwehrstoffe zu klären, wurden nur die 4 größten Indikationsgruppen berücksichtigt; trotzdem sind die Fallzahlen relativ gering, so daß die folgenden Analysen mit Vorbehalt zu werten sind (Tabelle 48).

Die Patienten mit verschiedenen Anämieformen hatten mit Abstand die höchsten IgG- und IgA-Spiegel, während sich der IgM-Spiegel von den bei anderen Grundkrankheiten festgestellten Werten nur geringfügig nach oben abhob.

Bei den Kindern, die ihre Milz wegen einer Ruptur verloren hatten, wurden im Durchschnitt die niedrigsten (und damit normalsten) Serumkonzentrationen von C_3 und C_4 nachgewiesen; die entsprechenden Werte der Immunglobuline hielten sich in der Mitte.

Die Lymphogranulomatosepatienten zeigten im Mittel einen deutlich niedrigeren, der Norm angenäherten IgA-Spiegel, aber die höchste C_3 -Konzentration.

Auffallend waren bei den Kindern mit ITP die relativ normalen IgG-Werte und der stark gesenkte IgM-Spiegel.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß bei den Immunglobulinen der Klasse G und A große Unterschiede zwischen den einzelnen Grundkrankheiten bestanden, wobei die Anämiekranken mit Abstand die höchsten Werte aufwiesen. Weitaus einheitlicher war die Konzentration des IgM (allerdings mit einer deutlichen Verminderung bei M.Werlhof-Patienten), des C_3 (mit Ausnahme einer deutlich niedrigeren Konzentration bei Patienten mit Milzruptur) und des C_4 .

Tabelle 48.

Einfluß der 4 häufigsten Grundkrankheiten auf die Serunkonzentration von IgG, IgA, IgM, C₃ und C₄

Grundkrankheit	n	IgG (mg/dl)		IgA (mg/dl)		IgM (mg/dl)		n	C ₃ (mg/dl)		C ₄ (mg/dl)	
		$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s		$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s
Anämie	39	1691,2	528,4	311,1	140,9	111,4	47,4	36	147,0	37,3	27,4	9,2
Milzruptur	22	1458,8	495,1	261,1	139,8	110,1	50,5	22	133,2	34,7	26,1	8,9
M. Hodgkin	9	1434,5	419,4	185,1	53,6	105,8	28,9	9	152,9	35,3	30,4	11,3
ITP	8	1327,5	329,1	218,8	69,9	79,6	23,3	6	149,8	37,1	31,8	6,5
Kontrolle	140	1200,7	281,5	143,6	65,8	134,0	59,1	140	127,6	32,1	23,1	9

Anämien: Hereditäre Sphärocytose (35), Enzymmangel (2), Thalassämie (1), autoimmunhämolytische Anämie (1)

Um den möglichen Einfluß einer (aufgrund von hämatologischen Parametern vermuteten) Splenose auf Teile des humoralen Abwehrsystems zu untersuchen, wurden die Immunglobulinwerte von post-traumatisch splenektomierten Patienten in Relation zum Auftreten von Jollykörpern gebracht (Tabelle 49).

Der Vergleich brachte deutliche Unterschiede zutage: Die Patienten ohne erythrocytären Einschußkörper, bei denen eine Autotransplantation von traumatisch versprengtem Milzgewebe angenommen werden kann, zeigten bei allen 5 untersuchten Abwehrstoffen eine deutliche Annäherung an die Normalwerte; bei den Komplementfaktoren war sogar eine völlige Angleichung erkennbar.

Die Unterschiede zwischen den Kollektiven mit und ohne Jollykörper waren beim Komplementfaktor C_4 signifikant mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 0,1%, während sie bei den Immunglobulinen und bei C_3 nach statistischer Theorie ebenso durch Zufall bedingt sein könnten.

Bei den 4 Patienten mit Milzimplantaten lagen die Serumkonzentrationen von IgG, IgA, IgM, C_3 und C_4 alle im Bereich der altersentsprechenden Norm mit Ausnahme eines auffallend hohen IgM-Spiegels bei der jüngsten Patientin (Tabelle 50). Statistische Aussagen können bei der kleinen Fallzahl nicht getroffen werden.

Tab.49. Vergleich der Serumkonzentration von IgG, IgA, IgM, C₃ und C₄ zwischen splenektomierten Patienten mit und ohne Jolly-Körperchen in den Erythrocyten

Kollektiv	Jolly Körper	n	IgG (mg/dl)		IgA (mg/dl)		IgM (mg/dl)		n	C ₃ (mg/dl)		C ₄ (mg/dl)	
			$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s		$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s
Milzruptur	+	7	1590	568,9	304,9	208,5	100,5	63	7	148,1	50,1	34,9	7,2
Milzruptur	-	15	1397,5	465,1	240,7	96,4	114,6	45,4	15	126,2	23,8	22 *	6,2
Kontrolle		140	1200,7	281,5	143,6	65,8	134,0	59,1	140	127,6	32,1	23,1	9,0

* Unterschied statistisch signifikant auf dem 0,001-Niveau

Tab.50 Serumkonzentration von IgG, IgA, IgM, C₃ und C₄ bei 4 Patienten mit reimplantiertem Milzgewebe

Fall	Grundkrankheit	Alter	OP-Alter	Jolly-Körper	IgG (mg/dl)	IgA (mg/dl)	IgM (mg/dl)	C ₃ (mg/dl)	C ₄ (mg/dl)
1	Ruptur	$1\frac{1}{12}$ J.	4 Ig.	-	693	27	56	93	11
2	Magenperforation	9 Mo.	18 Ig.	+	867	31	201	129	25
3	Ruptur	$1\frac{9}{12}$ J.	$10\frac{7}{12}$ J.	-	1220	158	125	121	29
4	Cyste	$1\frac{11}{12}$ J.	$12\frac{10}{12}$ J.	+	1100	45	82,5	117	14

Einfluß des Operationsalters

Um eine mögliche Korrelation zwischen den 5 untersuchten immunologischen Parametern und dem Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Splenektomie festzustellen, wurden 2 Altersgruppen gebildet (mit dem sechsten Geburtstag als Trenngrenze) und die entsprechenden Werte miteinander verglichen.

Das ältere Kollektiv zeigte etwas höhere Werte für IgG, IgA, IgM und C_3 und einen etwas niedrigeren C_4 -Spiegel. Bei keinem der 5 Abwehrstoffe ließ sich statistisch ein Unterschied sichern. Es kann also davon ausgegangen werden, daß sich in diesem Patientenkollektiv die Serumkonzentrationen der Immunglobuline und Komplementfaktoren unabhängig vom Operationsalter verhielten.

Einfluß der Beobachtungszeit

Zu einem ähnlichen Ergebnis führte eine Gegenüberstellung der Werte von Patienten, deren Operation kürzer bzw. länger als 6 Jahre zurücklag. Jedoch zeigte sich hier ein deutlicherer Unterschied in der IgM-Konzentration, die in dem Kollektiv mit einer länger zurückliegenden Splenektomie immerhin um fast 14% höher war als in der Gruppe mit kürzerem Abstand zur Operation (Tabelle 52).

Tabelle 51. Einfluß des Operationsalters auf die Serumkonzentration von IgG, IgA, IgM, C₃ und C₄

OP-Alter	n	IgG (mg/dl)		IgA (mg/dl)		IgM (mg/dl)		n	C ₃ (mg/dl)		C ₄ (mg/dl)	
		$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s		$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s
< 6 J	24	1505,3	500,8	251,9	123,9	108,2	58,0	19	139,9	26,4	28,6	9,4
> 6 J	68	1574,3	492,5	274,3	136,3	109,1	43,7	62	142,3	37,8	26,6	9,1
alle	92	1556,3	492,9	268,4	132,9	108,9	47,5	81	141,7	35,3	27,1	9,2

Tabelle 52.

Einfluß des zeitlichen Abstandes von der Operation auf die Serumkonzentration von IgG, IgA, IgM, C₃ und C₄

Abstand	n	IgG (mg/dl)		IgA (mg/dl)		IgM (mg/dl)		n	C ₃ (mg/dl)		C ₄ (mg/dl)	
		$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s		$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s
< 6 J	35	1515,3	449,6	249,7	137,7	101,0	42,5	30	139,3	26,2	27,9	9,2
> 6 J	57	1581,4	519,9	279,9	129,7	113,7	50,1	51	143,1	39,9	26,6	9,2
alle	92	1556,3	492,9	268,4	132,9	108,9	47,5	81	141,7	35,3	27,1	9,2

9. DISKUSSION

9.1 Folgen des Milzverlustes (Vergleich zwischen der Literatur und eigenen Untersuchungsergebnissen)

"Man kann ohne Milz leben, weil die verschiedenen Funktionen von anderen Organen wie Lymphknoten, Leber und Knochenmark übernommen werden." Diese Meinung, die noch heute von einem modernen Lehrbuch (A. Faller, Der Körper des Menschen) an Medizinstudenten vermittelt wird, ist auch - wie bei persönlicher Befragung leicht festzustellen ist - unter der Ärzteschaft weit verbreitet, obwohl man heute aus klinischer und experimenteller Erfahrung weiß, daß die alte Frage "este igitur splenata necessarius" (Ballonii 1578) mit einem entschiedenen Ja zu beantworten ist.

9.1.1. Allgemeine Auswirkungen auf das körperliche Wohlbefinden und deren gutachterliche Bewertung

Von offizieller Seite wird im Begutachtungswesen dem Zustand der erworbenen Asplenie eine beträchtliche Minderung der Erwerbsfähigkeit (MdE) zuerkannt: Sie beträgt in den ersten zwei bis drei Monaten nach Milzverlust 100 %, bis zum Ablauf des ersten Jahres 25 % (265) bis 50 % (66, 15). Als gutachterliche Einschätzung des Dauerschadens hat sich für die MdE ein Satz von 10 - 30 % (66, 15, 265) durchgesetzt, der auch in den "Anhaltspunkten für die ärztliche Gutachtertätigkeit des Bundesministeriums" angegeben wird (266). Nach Störmer sollte sich die Beurteilung der Arbeitsfähigkeit auf "morphologische und klinisch-funktionelle Untersuchungsergebnisse (sei es im Blutzellhaushalt, im Bereich der Abwehrmechanismen oder der Kreislaufregulation)" stützen (266). In einer neueren Arbeit aus dem Jahre 1976 empfiehlt Blaszczyk (23), als ausschlaggebendes

Bewertungskriterium die Höhe der IgM-Konzentration im Serum heranzuziehen.

Alle Gutachter berücksichtigen in ihren Beurteilungen subjektive Angaben der Patienten über eine Einschränkung ihrer Leistungsfähigkeit oder über (möglicherweise splenektomiebedingte) körperliche Beschwerden, die sich zumeist als "vegetativ-nervöse Störungen" (114) äußern sollen. Sigmund (265) weist darauf hin, daß jeder Eingriff am RES das gesamte Vegetativum beeinflusse.

Während in früheren Arbeiten derartige Beschwerdebilder als häufige und wichtige Folgeerscheinungen des Milzverlustes betrachtet wurden, ist man heute bei deren Bewertung zurückhaltender, da die Ergebnisse von Patientenbefragungen durch verschiedene Einflüsse verfälscht sein können (mögliche Rententendenzen unfallversicherter Patienten, primär bestehende vegetative Störungen).

Die Befragung eines eigenen Kollektivs von 68 milzoperierten Patienten, bei denen aufgrund ihres jugendlichen Alters eine geringe Häufigkeit von "primär vegetativen Stigmata" zu erwarten war, zeigte - im Gegensatz zu den bisher zu dieser Thematik veröffentlichten Arbeiten, die sich vornehmlich mit Erwachsenen beschäftigen - keine auffallende Häufung vegetativer und psychosomatischer Beschwerden.

Bemerkenswert erschien lediglich die Tatsache, daß drei splenektomierte Kinder einige Jahre nach der Operation an Magen- und Duodenalulcera erkrankten, die sonst in diesem Alter nur sehr selten auftreten sollen. Diese Beobachtung bestätigt Untersuchungsergebnisse von Pedersen (204), der ebenfalls bei pädiatrischen Patienten nach Milzverlust "eine geringe, aber signifikante Inzidenz von Magengeschwüren" feststellte.

Ansonsten wird durch die eigenen Ergebnisse die Fragwürdigkeit eines Zusammenhangs zwischen Splenektomie und vermehrt auftretenden "Zeichen einer vegetativen Unausgeglichenheit und Leistungsminderung" (34) unterstrichen.

9.1.2. Auswirkungen auf das hämatologische System

Den spärlichen und unsicheren subjektiven Folgen des Milzverlustes steht eine Fülle objektiver Befunde gegenüber, durch die der körperliche Zustand der Asplenie in typischer und eindeutiger Weise gekennzeichnet ist.

Erythrocyten

Als obligates und sensibelstes Merkmal der Asplenie gilt die Anwesenheit von erythrocytären Kernresten (Jollykörper), die sowohl nach Angaben der Literatur als auch nach eigenen Untersuchungsergebnissen bei allen splenektomierten Patienten nachweisbar sind, sofern die Milzentfernung nicht wegen einer Organruptur erfolgte. Das wahrscheinlich zeitlich unbegrenzte Auftreten von Einschlusskörpern ist bedingt durch den Ausfall der lienalen "pitting funktion", die als milztypische Aufgabe offensichtlich auch auf Dauer von keinem anderen Organ übernommen werden kann.

Als weitere Besonderheit im erythrocytären System fiel in der eigenen Untersuchungsreihe eine Vermehrung abnorm geformter Erythrocyten (u.a. Anisocyten und Poikilocyten) bei 10 % bzw. 8 % der Patienten auf, die auch von anderen Autoren nach post-traumatischer Splenektomie beschrieben wurde (29, 223). Im Gegensatz zur Literatur konnten wir jedoch kein gehäuftes Auftreten von Siderocyten beobachten.

Eine Erhöhung der Retikulocytenzahl, wie sie nach Splenektomie von verschiedenen Autoren festgestellt wurde, war bei eigenen Untersuchungen in 12 Fällen nachweisbar. Da es sich jedoch durchwegs um Patienten handelte, denen die Milz wegen einer Anämie entfernt worden war, ist die Retikulocytose vermutlich als persistierendes Symptom der Grunderkrankung zu werten und nicht als Folge des Milzverlustes.

Thrombocyten und Leukocyten

Die nach Splenektomie feststellbaren Veränderungen im thrombocytären und leukocytären System betreffen, im Gegensatz zum erythrocytären System, nicht die Morphologie und Struktur, sondern die absolute oder relative Zahl der Zellen im peripheren Blut.

In Übereinstimmung mit den Angaben der Literatur wurde in den eigenen Studien bei nahezu 50 % der asplenischen Patienten eine Vermehrung der Leukocyten-, bei etwa 30 % eine Erhöhung der Thrombocytenzahl festgestellt.

Die Inzidenz der Thrombocytose war bei den Kindern mit einer hereditären Sphärocytose mit etwa 47 % beinahe viermal höher als bei Patienten mit anderen häufigen Operationsindikationen (M. Hodgkin etwa 12 %, Milzruptur etwa 13 %).

Entsprechende Beobachtungen wurden auch von anderen Untersuchern berichtet und mit einer Steigerung der Thrombopoese durch den Stimulus einer persistierenden Hämolyse erklärt (163, 114, 289). Diese Hypothese übersieht jedoch die Tatsache, daß die klinischen Symptome einer Sphärocytose - also auch die Hämolyse - durch eine Splenektomie mit 100 %iger Sicherheit beseitigt werden. Die eigenen Untersuchungen weisen darauf hin, daß die Sphärocytose möglicherweise auch zu einer Postsplenektomieleukocytose prädisponiert: Bei 62 % der Patienten mit dieser Erkrankung war die Zahl der Leukocyten über die Norm erhöht, während bei Kindern mit Lymphogranulomatose nur in 31 %, nach posttraumatischer Splenektomie sogar nur in etwa 14 % der Fälle eine Leukocytose nachweisbar war.

Das Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Splenektomie scheint keinen Einfluß auf die Häufigkeit einer postoperativen Leukocytosenvermehrung zu haben. Es konnte im eigenen Kollektiv jedoch ein Zusammenhang zwischen dem Operationsalter und der Inzidenz von Thrombocytosen festgestellt werden: Bei 40 % der Kinder, die vor dem 4. Geburtstag splenektomiert worden waren, aber nur bei 27 - 29 % der älteren Operationsjahrgänge lag die Thrombocytenzahl über der oberen Normgrenze.

Sowohl die Leukocyten- wie auch die Thrombocytenzahl weist nach eigenen Untersuchungen eine deutliche, unerklärliche Geschlechtsdifferenz auf: Die Häufigkeit von Leukocytosen war bei den weiblichen Patienten um 100 %, die von Thrombocytosen um 50 % höher als bei den männlichen Patienten.

Pathophysiologie der postoperativen Leukocytose

Die postoperative Entwicklung des Blutbildes zeigte in unserem Patientengut einen typischen zeitlichen Verlauf: Die Leukocyten beginnen nach einem rapiden initialen Anstieg auf einen durchschnittlichen Wert von $24\,000/\text{mm}^3$ rasch abzufallen und erreichen bereits eine Woche nach der Splenektomie wieder den Normbereich, an dessen oberer Grenze sie in den nächsten Wochen bei nur gering absinkender Zellzahl verbleiben. Eigene Nachuntersuchungen haben gezeigt, daß die durchschnittliche Leukocytenzahl in den folgenden Jahren nicht zurückgeht und eine Leukocytose 8 oder mehr Jahre nach einer Splenektomie keinesfalls weniger häufig nachweisbar ist als in den ersten 4 postoperativen Jahren. Diese Beobachtung bestätigt die Berichte anderer Untersucher (13).

Die kurze, aber stark ausgeprägte Leukocytenvermehrung unmittelbar nach einer Milzentfernung, die das Ausmaß der nach chirurgischen Eingriffen in der Regel auftretenden Leukocytose bei weitem übersteigt, ist wahrscheinlich unter anderem durch den plötzlichen Verlust eines wichtigen Speicherorgans zu erklären, der zu einer sofortigen Vergrößerung des peripheren Zellpools führt und später eventuell durch eine Übernahme der Speicherfunktion durch andere Organe (Leber, Knochenmark) teilweise kompensiert werden kann.

Pathophysiologie der postoperativen Thrombocytose

Die postoperative Veränderung der Thrombocytenzahl weicht in ihrem zeitlichen Verlauf vom Verhalten der Leukocyten etwas ab: Die Thrombocyten beginnen sofort nach der Splenektomie mit einem langsamen, gleichmäßigen Anstieg, der erst am 9. - 10. Tag mit einem durchschnittlichen Wert von über einer

Million/mm³ seinen Höhepunkt erreicht und von einem raschen Abfall der Zellzahl gefolgt wird, der 15 - 18 Tage nach der Operation noch nicht beendet ist.

Es ist anzunehmen, daß die zeitliche Verzögerung der Thrombocytose gegenüber der Leukocytose durch eine Unterschiedlichkeit der zugrundeliegenden pathogenetischen Mechanismen bedingt ist.

Da die Destruktion überalterter Blutplättchen zu 70 % in der Milz stattfindet, führt eine Splenektomie wahrscheinlich nicht nur durch den Ausfall eines wichtigen Plättchenpools, sondern auch durch den plötzlichen Verlust des hauptsächlichsten Abbauortes zu einer Vermehrung der Thrombocyten. Dies mag auch der Grund dafür sein, daß der Höhepunkt der postoperativen Thrombocytose zeitlich genau mit der physiologischen Haltwärtszeit der Blutplättchen von 8 - 11 Tagen übereinstimmt.

Der anschließende Rückgang der Thrombocytenzahl spiegelt möglicherweise die Übernahme der Speicher- und Abbaufunktion durch andere retikuloendotheliale Organe (vor allem die Leber) wieder. Nach Meinung von Lennert (151) kommt das Absinken der Plättchenzahl dadurch zustande, daß sich die Thrombocytenproduktion allmählich an die veränderten Bedingungen anpaßt.

Wenn der genaue Kompensationsmechanismus auch noch unbekannt ist, lassen sich über ihn doch zwei Aussagen treffen: Erstens scheint er bei Kindern, die in den ersten Lebensjahren splenektomiert werden, weniger effektiv zu verlaufen als bei einem Milzverlust in späterem Alter.

Zweitens ist er offensichtlich nicht imstande, selbst nach Verlauf etlicher Jahre die Auswirkungen einer Milzentfernung auf den Thrombocytenhaushalt vollständig auszugleichen: Bei eigenen Untersuchungen wurde eine Thrombocytose 8 Jahre und mehr nach einer Splenektomie fast ebenso häufig beobachtet wie in den ersten postoperativen Jahren (35 % versus 37 %).

Langfristige Veränderungen der Lymphocyten- und Neutrophilenzahl

Im Gegensatz zur absoluten Zahl der Leukocyten und Thrombocyten zeigen die relativen Verschiebungen innerhalb des Diffe-

rentialblutbildes, die bei einem großen Teil splenektomierter Patienten nachweisbar sind, mit wachsendem zeitlichen Abstand zur Milzentfernung eine gewisse Tendenz zur Normalisierung.

Eine Nachuntersuchung von über 100 milzexstirpierten Patienten unserer Klinik ergab in Übereinstimmung mit den Angaben anderer Autoren in 50 % der Fälle eine relative Vermehrung der Lymphocyten; die Häufigkeit der Lymphocytose betrug bei Patienten, deren Splenektomie länger als 8 Jahre zurücklag, etwa 37 %, bei Kindern mit einem kürzeren Intervall zwischen Operation und Befunderhebung dagegen etwa 58 %. Einen langsamen Rückgang der relativen Lymphocytenvermehrung konnte auch Passl (201) bei milzexstirpierten Kindern im Verlauf einiger Jahre beobachten.

Erstaunlicherweise konnten wir im eigenen Patientengut eine Lymphocytose nach posttraumatischer Splenektomie weitaus häufiger feststellen als nach einer Milzentfernung wegen hämatologischer Grundleiden (68 % versus 25 % - 38 %).

Von entscheidender Bedeutung für die Inzidenz der postoperativen Lymphocytose scheint das Operationsalter zu sein: Erfolgt eine Milzexstirpation in den ersten 8 Lebensjahren, ist nach eigenen Untersuchungen in 60 % der Fälle eine Postsplenektomie-Lymphocytose nachweisbar; nach einer Operation zwischen dem 8. und 12. Geburtstag betrug die Häufigkeit 47 %, bei noch höherem Operationsalter nur mehr etwa 27 %.

Kurzfristige postoperative Veränderungen der Lymphocyten- und Neutrophilenzahl

Konträr zur Entwicklung der Leukocyten- und Thrombocytenzahl beginnt der postoperative Anstieg der Lymphocyten nicht direkt nach der Milzentfernung; vielmehr ist in den ersten zwei postoperativen Tagen ein deutlicher Abfall auf einen relativen Wert von 6 % zu beobachten, der von einem raschen Anstieg der durchschnittlichen Zellzahl gefolgt wird und am 9. - 10. Tag in eine Lymphocytose übergeht.

Ein absolut spiegelbildliches Verhalten ist bei den segmentkernigen Granulocyten festzustellen.

Im eigenen Patientengut war der relative Lymphocytensturz unmittelbar nach Milzentfernung weniger durch eine absolute Verminderung der Lymphocyten als vielmehr durch eine absolute Vermehrung der Segmentkernigen bedingt: Bei einem durchschnittlich vierfachen postoperativen Anstieg der Leukocyten, wie wir ihn bei 19 splenektomierten Kindern feststellen konnten, kommt es rein rechnerisch auch ohne eine Veränderung der absoluten Lymphocytenzahl zu einem Abfall des relativen Anteils auf 25 % des ursprünglichen Wertes. Die ausgeprägte Leukocytose in den ersten Tagen nach einer Milzentfernung kommt demnach durch einen starken Anstieg der Neutrophilenkonzentration zustande, der von einer geringgradigen absoluten Verminderung der Lymphocyten begleitet ist. Der anschließende Abfall der Leukocytenzahl in der ersten postoperativen Woche verläuft nach Abbildung 7 und 8 nahezu parallel zum Abfall der relativen Neutrophilenzahl und wird wahrscheinlich durch diesen verursacht. Die Vermehrung der segmentkernigen Granulocyten kann durch den Verlust des Milzspeichers und die dadurch bedingte Reduzierung des marginalen Pools von normalerweise 50 % auf 12 % erklärt werden.

Gegen Ende der ersten postoperativen Woche, wenn die absolute Leukocytenzahl eben zur oberen Normgrenze zurückgekehrt ist, kommt es auch zu einer kurzfristigen Normalisierung des relativen Anteils von Lymphocyten und Neutrophilen, der nach wenigen Tagen eine Lymphocytose und Neutropenie folgt. Ab diesem Zeitpunkt wird die persistierende Leukocytose, im Gegensatz zu der frühen postoperativen Phase, nicht mehr durch eine absolute Vermehrung der segmentkernigen Granulocyten, sondern durch eine abnorme Erhöhung der absoluten Lymphocytenzahl verursacht.

Wie eigene Untersuchungen in Übereinstimmung mit der Literatur gezeigt haben, nimmt die Häufigkeit der Lymphocytose mit wachsendem zeitlichen Abstand zur Splenektomie ab, während die Leukocytose bei den meisten Patienten auf wahrscheinlich unbegrenzte Zeit bestehen bleibt; dies kann nur durch einen allmählichen Anstieg der Granulocyten erklärt werden.

Pathophysiologie der Lymphocytose

Es ist noch völlig ungeklärt, durch welche physiologischen und pathophysiologischen Mechanismen die beschriebenen Vorgänge gesteuert werden.

Von verschiedenen Autoren wird die Lymphocytenvermehrung als "Ersatzreaktion" auf den Verlust des lymphatischen Milzgewebes gedeutet (5, 151, 265). So schreibt Störmer, daß "die Häufung lymphocytärer Elemente ... im peripheren Blut im Anschluß an die Milzentfernung gewissermaßen eine Steigerung der RES-Funktion anzeigt (fließende Milz)" (265).

Im selben Sinne deutet der Autor auch die von ihm in allen untersuchten Fällen festgestellte Lebervergrößerung splenektomierter Patienten, die er als Ausdruck einer allgemeinen "mesenchymalen Hyperplasie" betrachtet; in einer eigenen Untersuchungsreihe mit milzexstirpierten Kindern konnte allerdings keine auffallende Häufung von Hepatomegalien beobachtet werden.

Falls die Lymphocytose tatsächlich einen Kompensationsversuch in Form einer "fließenden Milz" darstellt, scheint dieser Mechanismus um so stärker einzusetzen, je jünger der Patient zum Zeitpunkt der Splenektomie ist, während eine Milzentfernung im späteren Lebensalter zu schwächeren Kompensationsvorgängen und somit zu einer geringeren Lymphocytenvermehrung führt. Möglicherweise paßt sich der Organismus im Laufe einiger Jahre so an den Zustand der Asplenie an, daß die hypothetischen Ersatzreaktionen auf den Milzverlust abnehmen und einen (im eigenen Patientengut beobachteten) langsamen Rückgang der Lymphocytose zulassen.

Die Beobachtung, daß eine abnorme Lymphocytenvermehrung bei Kindern mit posttraumatischer Splenektomie wesentlich häufiger auftritt als bei milzexstirpierten Patienten mit hämatologischen Grundleiden (Sphärocytose, M. Hodgkin), ließe sich im Rahmen der oben zitierten Hypothese dadurch erklären, daß ein gesunder Organismus zu stärkeren Kompensationsvorgängen fähig ist als ein Organismus, der durch ein langfristiges Grundleiden geschwächt ist.

Monocyten und Eosinophile

Weitere Veränderungen des Postsplenektomie-Differentialblutbildes betreffen die relative Zahl von Monocyten und eosinophilen Granulocyten.

Nach eigenen Untersuchungen an splenektomierten Kindern und Jugendlichen ist in etwa 20 % der Fälle eine Eosinophilie, in nahezu 30 % der Fälle eine Monocytose nachweisbar.

Beide Normabweichungen scheinen mit wachsendem zeitlichen Abstand zur Milzentfernung etwas seltener zu werden: So wurde eine Vermehrung der Monocyten über die Normgrenze in den ersten 4 postoperativen Jahren bei etwa 37 % der Patienten festgestellt, dagegen nur bei etwa 26 % der Splenektomierten, deren Operation länger als 8 Jahre zurücklag.

Einen noch größeren Einfluß auf die Häufigkeit einer postoperativen Monocytose und Eosinophilie scheint das Alter zum Zeitpunkt der Milzexstirpation auszuüben: Während Kinder mit einer Splenektomie vor dem 4. Geburtstag zu 50 % von einer Monophilie betroffen waren, wurde bei einem Operationsalter von 4 bis 8 Jahren nur mehr in etwa 37 % der Fälle, bei einem Operationsalter von über 8 Jahren in 18 - 19 % der Fälle eine Vermehrung der Monocyten festgestellt. Die Zahl der Eosinophilen zeigt ein analoges Verhalten.

Diese Beobachtungen erklären möglicherweise die Tatsache, daß von verschiedenen Untersuchern keinerlei Veränderungen der Relativwerte von Monocyten und Eosinophilen nach Splenektomie gefunden wurden (13, 151, 114): Diese Studien beschäftigen sich vornehmlich mit Patienten, die im Erwachsenenalter splenektomiert wurden und deren Operation größtenteils etliche Jahre zurücklag; unter diesen Bedingungen dürfte nach den Ergebnissen der eigenen Untersuchungen eine Monocytose oder Eosinophilie relativ selten sein.

Die Entstehungsweise der beschriebenen Veränderungen ist noch unbekannt. Eigene Studien haben gezeigt, daß die Monocyten bereits am 3. - 4. postoperativen Tag auf einen erhöhten durchschnittlichen Relativwert von 8 % steigen, auf dem sie in den folgenden Wochen bleiben. Ähnliche Beobachtungen wurden auch von Lennert beschrieben (13). Der schnelle Anstieg der Monocytenzahl spricht dafür, daß es sich hierbei um Entspei-

cherungsvorgänge handelt.

Im gleichen Sinne stellte Ponassi (209) fest, daß der marginale Pool der CSA-produzierenden Monocyten großteils in der Milz lokalisiert ist; ein plötzlicher Milzverlust könnte demnach zu einer raschen Vergrößerung des peripheren Pools und einer Erhöhung der Monocytenkonzentration im Blut führen.

Kompensation der hämatologischen Folgen einer Milzentfernung

Können nun im Blutzellhaushalt "die verschiedenen Funktionen (der Milz) von anderen Organen ... übernommen werden"?

Für die "pitting function" muß die Frage mit einem eindeutigen Nein beantwortet werden.

Die lienale Funktion als Speicher- und Abbauort kann möglicherweise zum Teil von anderen retikuloendothelialen Organen ausgeübt werden, doch sind diese Organe offensichtlich nicht imstande, den Milzverlust vollständig auszugleichen, da eine Vermehrung der Leukocyten und Thrombocyten noch Jahre nach einer Splenektomie nachweisbar ist und wahrscheinlich zeitlebens bestehen bleibt.

Die relative und (bei erhöhter Leukocytenzahl auch) absolute Vermehrung von Lymphocyten, Monocyten und Eosinophilen geht mit wachsendem Zeitabstand zur Milzentfernung etwas zurück, was auf gewisse Anpassungsvorgänge im asplenischen Organismus schließen läßt, die möglicherweise in einer zunehmenden Ausübung ehemals milzspezifischer Funktionen durch andere Organe bestehen.

Die eigenen Untersuchungsbefunde weisen darauf hin, daß die relativen Verschiebungen im Differentialblutbild um so ausgeprägter sind, je früher der Milzverlust stattgefunden hat. Es ist bekannt, daß die Milz bei kleinen Kindern im Abwehrsystem eine sehr viel bedeutendere Rolle spielt als beim älteren Kind oder beim Erwachsenen. Es scheinen jedoch auch die hämatologischen Milzfunktionen in den ersten Lebensjahren wichtiger zu sein als im späten Alter, da ein Milzverlust in diesem Lebensabschnitt weitaus häufiger zu Normabweichungen im Differentialblutbild führt, die erst nach Jahren in gewissem Umfang kompensiert werden können.

Dies gilt im besonderen Maß für die Lymphocytose, die wahrscheinlich mit dem Ausfall milztypischer Funktionen sowohl im Abwehrsystem als auch im Blutzellhaushalt zu tun hat und möglicherweise tatsächlich als Versuch des asplenischen Organismus gewertet werden muß, den Verlust des - in den ersten Lebensjahren besonders wichtigen - lymphatischen Gewebes zu kompensieren.

9.1.3. Auswirkungen auf das Eiweißspektrum im Serum

Elektrophorese

Als weitere Folge einer "kompensatorischen Überfunktion des verbleibenden lymphatischen Gewebes" (34) werden von manchen Untersuchern die nach Splenektomie auftretenden Verschiebungen innerhalb des Eiweißspektrums gedeutet, die sich in einer relativen Vermehrung der elektrophoretisch langsam wandernden Proteine auf Kosten der schnell wandernden äußern (151, 265, 34).

Derartige Veränderungen konnten auch bei eigenen elektrophoretischen Studien festgestellt werden: Bei rund einem Drittel der 33 untersuchten asplenischen Kinder war die α_2 -, β - und γ -Fraktion über die Norm erhöht, während Albumin und α_1 -Globulin zumeist normal, bei 4 bzw. 2 Patienten vermindert waren.

Die Vermehrung der β - und γ -Globuline ist möglicherweise zurückzuführen auf eine beträchtliche Konzentrationserhöhung der zu diesen Fraktionen gehörenden Proteine IgG, IGA, C_3 und C_4 , die nach Angaben der Literatur wie auch nach eigenen Untersuchungsergebnissen bei splenektomierten Patienten nachgewiesen werden kann.

Schwer erklärbar ist dagegen die relative Erhöhung der α_2 -Globuline.

α_1 -Antitrypsin und Transferrin

Die Konzentrationsänderungen der Eiweißfraktionen scheinen sich in der Serumkonzentration ihrer Vertreter widerzuspie-

geln: Lennert beobachtete bei splenektomierten Kindern eine signifikante Verminderung des α_1 -Antitrypsins, die er mit dem Ausfall eines möglichen Produktionsortes erklärte (152). Untersuchungen an eigenen Patienten ergaben in 20 % der Fälle eine Senkung des α_1 -Antitrypsin-Spiegels unter die Normgrenze.

Die Serumkonzentration von Transferrin, das der nach Splenektomie vergrößerten β -Fraktion angehört, ist nach Angaben von Schumacher (237) bei milzexstirpierten Kindern und Jugendlichen signifikant erhöht. In einer eigenen Untersuchungsreihe fanden sich bei über 30 % der splenektomierten Patienten über die Norm erhöhte Werte.

Die Vermehrung des eisenbindenden β -Globulins ist möglicherweise das Resultat einer "Regulationsstörung im Eisenstoffwechsel", die nach Störmer (266) eine obligate Folgeerscheinung des Milzverlustes sein soll. Es ist dies nicht erstaunlich angesichts der Tatsache, daß die Milz das Organ der größten Eisenkonzentration im Körper ist (266).

Man nimmt an, daß das bei der Zerstörung roter Blutkörperchen freiwerdende Eisen in der Milz gespeichert wird und dem Aufbau von neuem Hämoglobin dient. Nach Splenektomie soll der Serumeisenspiegel eine "unverkennbare Tendenz zu hochnormalen Werten" zeigen (265). Die Eisenausscheidung im Kot entmilzter Tiere ist deutlich erhöht, was nach Meinung von Lennert (151) auf eine Eisenspeicherungsinsuffizienz des splenektomierten Organismus hinweist.

Es erscheint demnach durchaus plausibel, daß nach einer Milzentfernung die Konzentration des eisenbindenden Transferrins als Reaktion auf den Ausfall eines wichtigen Eisendepots und der daraus resultierenden Vergrößerung des peripheren Pools ansteigen könnte.

Serumenzyme

Auch die Konzentration von Serumproteinen mit Enzymcharakter kann nach Splenektomie verändert sein: Haug beobachtete eine

signifikante Aktivitätserhöhung der GOT, GPT, ALD und MDH im Serum asplenischer Patienten. Bei eigenen Enzymstudien an 22 splenektomierten Patienten wurde ein signifikanter Anstieg der GOT-Aktivität und ein kleinerer, nicht signifikanter Anstieg der GPT-Aktivität im Vergleich zu den präoperativen Werten festgestellt.

Die postoperative Erhöhung der Enzymaktivitäten wird von Haug als Folge des Ausfalls der lienalen Abbaufunktion gedeutet. Sie könnte jedoch - gemäß der Hypothese einer "mesenchymalen Hyperplasie" nach Verlust des Milz-RES - auch als Ausdruck einer kompensatorisch gesteigerten Leberfunktion gelten, zumal nach Ansicht von Störmer (265) auch andere Folgeerscheinungen der Splenektomie (Makrocytose, Hypersegmentation der Granulocyten, erhöhter Serumeisenspiegel, Gerinnungsdefekte) auffallend mit dem Symptomkomplex von Hepatopathien übereinstimmen, die ja "in erster Linie mit einer gesteigerten Reaktion des mesenchymalen Anteils vergesellschaftet sind". Unter diesem Aspekt sieht der Autor übrigens auch die nach Milzentfernung beobachteten "Veränderungen der normalen Proteinkonstellation".

9.1.4 Auswirkungen auf das immunologische System

Serumkonzentration von Immunglobulinen und Komplementfaktoren

Zu den Veränderungen im Eiweißhaushalt gehören auch beträchtliche Konzentrationsverschiebungen verschiedener Abwehrstoffe im Serum splenektomierter Patienten: Wie andere Untersucher, konnten auch wir bei einer Nachuntersuchung von 92 milzexstirpierten Kindern und Jugendlichen eine signifikante Erhöhung des IgG- und IgA-Spiegels und eine signifikante Verminderung der IgM-Konzentration feststellen.

Darüber hinaus war in unserem Kollektiv auch der Serumspiegel der Komplementfaktoren C_3 und C_4 gegenüber einer altersentsprechenden Kontrollgruppe signifikant erhöht. Diese Beobachtung wurde bisher noch von keinem anderen Autor berichtet, doch arbeiteten die bisher zu diesem Thema veröffent-

lichten Studien mit sehr viel kleineren Fallzahlen. In zwei Arbeiten wird immerhin eine deutliche, aber nicht signifikante Steigerung der C_3 - und C_4 -Konzentration bei splenektomierten Patienten beschrieben (115, 99).

Von zahlreichen Untersuchern wurde festgestellt, daß die Konzentrationserhöhung von IgG und IgA bei Patienten mit einer hämolytischen Anämie ausgeprägter als bei Splenektomierten mit anderen Grunderkrankungen war (48, 297, 192, 152, 237).

Die eigenen Untersuchungsergebnisse wiesen in die gleiche Richtung: Die Gruppe von Kindern, denen die Milz zur symptomatischen Besserung einer Anämie (Sphärocytose, Thalassämie, Enzymdefekte etc.) entfernt worden war, wies von allen größten Indikationsgruppen (M. Hodgkin, Milzruptur, ITP) mit Abstand die höchste IgG- und IgA-Konzentration auf. Es ist auffallend, daß das gleiche Patientenkollektiv auch im Hinblick auf den Blutzellhaushalt am häufigsten von Normabweichungen (Leukocytose, Thrombocytose) betroffen war.

Wie Schumacher (237), konnten auch wir bei ITP-Patienten die niedrigsten Serumspiegel von IgA und IgM feststellen, was jedoch bei der kleinen Fallzahl (in beiden Studien jeweils 8 Patienten) von geringer Aussagekraft ist.

Das Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Milzentfernung scheint nach eigenen Untersuchungen an 92 Splenektomierten keinen Einfluß auf die postoperative Serumkonzentration von Immunglobulinen und Komplementfaktoren zu haben.

Diese Erkenntnis widerspricht den Beobachtungen von Passl (201), der in einer Studie mit 26 posttraumatisch splenektomierten Kindern nach einer Operation in den ersten 4 Lebensjahren einen stärkeren IgG- und IgA-Anstieg und einen geringeren IgM-Abfall feststellte als nach einer Operation im späteren Lebensalter; die geringe Fallzahl und die ausschließliche Berücksichtigung von traumatischen Indikationen schränkt allerdings die Relevanz dieser Befunde ein.

Die Konzentrationsänderungen der Immunglobuline können noch Jahrzehnte nach einer Splenektomie nachgewiesen werden und

zeigen nach einer Untersuchung von Winkelmeier (297) mit wachsendem zeitlichen Abstand zur Operation keine Tendenz zur Angleichung an die Normalwerte.

Auch in einer eigenen Studie konnte bei der Gegenüberstellung von Patienten, deren Milzentfernung kürzer bzw. länger als 6 Jahre zurücklag, kein signifikanter Unterschied der Serumkonzentration von IgG, IgA, IgM, C₃ und C₄ festgestellt werden. Es scheint sich bei den beschriebenen Veränderungen also um sehr langfristige, wahrscheinlich irreversible Folgeerscheinungen der Milzexstirpation zu handeln.

Die persistierende IgM-Vermindeung, die auf den Verlust antikörperbildender Milzlymphocyten zurückgeführt wird, weist deutlich darauf hin, daß auch auf dem Gebiet der Immunologie die Funktionen der Milz nicht "von anderen Organen ... übernommen werden" können.

Wodurch die Konzentrationserhöhung von IgG und IgA zustande kommt, muß bei dem derzeitigen Wissensstand noch offen bleiben. Die wahrscheinlichste Hypothese betrachtet die Veränderungen als Ergebnis eines Kompensationsvorganges, der den IgM-Abfall durch eine gesteigerte Produktion anderer Immunglobulinklassen mit geringeren Antikörpereigenschaften auszugleichen sucht (151).

Die bekannte Tatsache, daß eine starke IgG- und IgA-Vermehrung (bei weitgehend unverändertem IgM) häufig bei chronischen (toxischen) Hepatopathien zu finden ist, liegt wiederum auf der Linie von Störmer's Hypothese einer "Dysfunktion des mesenchymalen Gewebes (vor allem der Leber) als Ausdruck einer eindeutigen Überbelastung" nach Verlust des Milz-RES (265).

Die signifikante Vermehrung der Komplementfaktoren C₃ und C₄ ist noch schwieriger zu deuten: Möglicherweise ist sie ebenfalls Ausdruck eines Kompensationsmechanismus, eventuell auch Folge des Verlustes lienaler Makrophagen, die wie das restliche RES unter physiologischen Bedingungen am Abbau körpereigener Proteine (also auch der Komplementfaktoren) beteiligt sein dürften.

Serumkonzentration spezifischer Antikörper

Wichtiger als die Entstehungsweise der beschriebenen Veränderungen sind ihre praktischen Auswirkungen und klinischen Konsequenzen. Gegen eine Vielzahl pathogener Mikroorganismen (Meningokokken, *E. coli*, *Proteus*, *Salmonellen*, *Klebsiella pneumoniae*, *H. pertussis*, z.T. *Staphylokokken*, *Streptokokken*) bildet der Organismus vornehmlich Antikörper vom IgM-Typ.

Es ist vom großem Interesse, ob sich der IgM-Abfall splenektomierter Patienten auch in einer verminderten Titerhöhe spezifischer IgM-Antikörper äußert.

Verschiedene Studien an asplenischen Erwachsenen haben gezeigt, daß dies nicht der Fall ist, da der Serumspiegel von spezifischen Pneumokokken- und *Salmonellen*-Antikörpern nicht von den Normwerten abweicht (273, 280).

Auch bei splenektomierten Kindern liegt die Titerhöhe von *H. pertussis*-Antikörpern völlig im Normbereich; dagegen sollen die gegen *E. coli* gerichteten Antikörper, die ebenfalls der IgM-Klasse angehören, signifikant vermindert sein (201). Bemerkenswert ist in diesem Zusammenhang Bürki's Hypothese, daß "die Mehrzahl der Milzplasmazellen gegen enterogene Antigene gerichtet" sei (38). Demnach erscheint es möglich, daß die Milzexstirpation im frühen Kindesalter vornehmlich die IgM-Antikörperbildung gegen enterale, gramnegative Keime beeinträchtigt.

In einer eigenen Untersuchungsreihe wurde bei 21 Patienten, die in den ersten 10 Lebensjahren splenektomiert worden waren, 2 - 13 Jahre nach der Milzentfernung die Titerhöhe von Antikörpern gegen verschiedene gramnegative Bakterien bestimmt. Im Gegensatz zu Passl (201) fanden wir dabei in einem Teil der Fälle eine Vermehrung der *E. coli*-Antikörper, in keinem einzigen Fall eine Verminderung. Dagegen lag die Titerhöhe der gegen *Klebsiella*, *Proteus* und *Pseudomonas* gerichteten Antikörper häufig unter den Normalwerten. Gerade diese Bakterien sollen jedoch bei splenektomierten Kindern nur relativ selten schwere Infektionen verursachen.

Die klinische Erfahrung hat gezeigt, daß ein isolierter IgM-Mangel zu allen Arten von bakteriellen Erkrankungen prädisponiert: Bronchitis, Pneumonie, Otitis media, eitrige Konjunktivitis, Sinusitis, Enterocolitis, Pyelonephritis, Pyodermie, eitrige Meningitis, Osteomyelitis, Sepsis. Die typischen Infektionen milzexstirpierter Patienten treten jedoch vor allem als Meningitis oder Sepsis, seltener als Pneumonie auf.

Wahrscheinlich sind es verschiedene splenektomiebedingte Defekte des Abwehrsystems, die zusammen mit der verminderten Produktion von Makroglobulinen zu der bekannten Resistenzschwäche des asplenischen Organismus führen und für die bevorzugte Lokalisation und den besonderen Verlauf der Post-splenektomie-Infektionen verantwortlich sind.

9.1.5 Postoperative Frühkomplikationen

Der Abfall der IgM-Konzentration soll nach Beobachtungen von Nitsche (191) erst in der 3. - 4. postoperativen Woche beginnen. Es findet sich jedoch bereits in den ersten beiden Wochen nach einer Splenektomie eine deutlich höhere Infektionsmorbidity als nach anderen Operationen vergleichbaren Schweregrades (13, 151).

Bei den 150 Patienten der Universitätskinderklinik München, die in den Jahren 1968 bis 1981 splenektomiert wurden, traten in den ersten 15 postoperativen Tagen 8 schwere Infektionen auf, von denen eine tödlich ausging. In 5 Fällen manifestierten sich die Erkrankungen als Pneumonie.

Es scheint demnach in den ersten Wochen nach einer Milzentfernung im Gegensatz zur Folgezeit die Lunge gegenüber anderen Infektionslokalisationen zu überwiegen - eine Beobachtung, die auch von anderen Autoren berichtet wurde (151).

Weitere Komplikationen des postoperativen Verlaufs, die in unserem Patientengut ebenso häufig wie schwere bakterielle Erkrankungen waren, betrafen Störungen der Wundheilung. Ihre Inzidenz betrug 5,3 % und lag somit weit unter der von anderen Untersuchern festgestellten Häufigkeit von 10 - 12 %.

9.1.6 Postsplenektomie - Infektionen

Als wahrscheinliche Spätkomplikationen der Splenektomie sind 14 schwere Infektionen aufzufassen, die in unserem Patientenkollektiv einen Monat bis 5 Jahre nach der Milzentfernung auftraten und in sechs Fällen zum Tode führten. Diese späten Infektionen äußerten sich zum größten Teil (8 Fälle) als Sepsis und zeigten einen schwereren Verlauf als die Erkrankungen der postoperativen Frühphase.

Die Gesamtmorbidität an schweren Postsplenektomie-Infektionen lag in unserem Kollektiv bei 11,3 % (Tab. 53). Die beträchtliche Differenz zu der in großen Sammelstatistiken errechneten Infektionshäufigkeit von etwa 4 - 5 % ist (neben der statistisch etwas kleinen Fallzahl von 150 eigenen Patienten) wahrscheinlich darauf zurückzuführen, daß das Patientengut der Kinderklinik der Universität München einer gewissen Selektion unterliegt, die zu einer Bevorzugung schwererer Fälle führt.

Die infektionsbedingte Mortalität betrug bei den splenektomierten Kindern unserer Klinik 4,7 %, verglichen mit einer in größeren Statistiken festgestellten Sterberate von 3 % (144). Etwa 30 % unserer pädiatrischen Patienten erlagen ihrer ersten oder zweiten Erkrankung; diese Prozentzahl liegt deutlich unter der in der Literatur angegebenen Letalitätsrate von 40 - 60 %.

Etwa 30 % der Kinder machten zweimal schwere Erkrankungen durch, die von 4 der 5 Patienten überlebt wurden.

Tabelle 53.

Morbidität, Mortalität und Letalität schwerer Postsplenektomie-Infektionen in einem eigenen Kollektiv von 150 Patienten im Vergleich zu den entsprechenden Daten großer Sammelstatistiken

Referenz	Fallzahl	Morbidität	Mortalität	Letalität
Eigene Fälle	150	11,3 %	4,7 %	31,8 %
144	1360-3347	4,25-5,1 %	3 %	40-60 %

Von den 22 in unserer Klinik beobachteten Infektionsfällen traten 10 (45 %) in Form von Sepsen auf, die mit einer Letalität von 40 % für die Erkrankten offensichtlich eine ernstere Gefahr darstellten als Pneumonien (Letalität etwa 30 %) und Meningitiden (Letalität 20 %) und größtenteils nicht durch Pneumokokken, sondern durch andere Mikroorganismen verursacht wurden.

Infektionserreger

Als häufigste Erreger werden Pneumokokken isoliert. Ihr Anteil betrug bei den eigenen untersuchten Fällen etwa 60 % und wird in der Literatur mit 70 % angegeben. Sonstige Mikroorganismen, die nach Angaben von Köglmeier (144) bei Kindern häufig an Postsplenektomie-Infektionen beteiligt sind (H. influenzae, Staphylokokken, Meningokokken), wurden bei unseren pädiatrischen Patienten in keinem einzigen Fall isoliert. Dagegen wurden 2 Infektionen durch *Pseudomonas aer.* und *E. coli* verursacht, Erreger, die sonst fast nur bei Erwachsenen vorkommen sollen.

Es ist auffallend, daß an den beiden tödlichen OPSI-Fällen unserer Klinik, deren Erreger bestimmt werden konnten, Pneumokokken beteiligt waren, während die von anderen Erregern hervorgerufenen Erkrankungen in allen Fällen überlebt wurden. Diese Beobachtung steht im Gegensatz zu den Feststellungen von Köglmeier, der anhand größerer Sammelstatistiken bei Pneumokokkeninfektionen eine geringere Letalität errechnete als bei durch andere Erreger hervorgerufenen Infektionen (etwa 40 % versus 57 %). Dieser scheinbare Widerspruch läßt sich eventuell dadurch erklären, daß von den 7 letalen OPSI-Fällen unserer Klinik 5 so fulminant verliefen, daß keine Isolation des Erregers möglich war und vielleicht gerade diese Infektionen nicht durch Pneumokokken verursacht wurden.

Einfluß der Grunderkrankung

Bei den splenektomierten Kindern unserer Klinik zeigte sich ein deutlicher Einfluß der Operationsindikation auf das

Infektionsrisiko, der auch in anderen Statistiken festgestellt wurde. Keine einzige Postsplenektomie-Infektion trat bei den Patienten auf, die wegen einer leichteren Grunderkrankung (Milzruptur, Sphärocytose, ITP, Milzcyste und-abszeß) splenektomiert werden mußten.

Die größte Erkrankungshäufigkeit (75 %) fand sich bei den Kindern, denen die Milz aus technischen Gründen im Rahmen verschiedener abdomineller Eingriffe mitentfernt wurde. Auch andere Autoren berichten über eine besonders hohe Infektionsgefährdung nach operationstechnisch bedingten Splenektomien (186, 221).

Der zweitgrößten Morbidität (37,5 %) waren Patienten mit verschiedenen Anämieformen (erworbene hämolytische Anämien, Enzymdefekte, aplastische Anämie) unterworfen, wobei sich die meisten Infektionen als Pneumonie manifestierten. Für die Indikationsgruppe der erworbenen hämolytischen Anämien wurde auch in etwas größeren Statistiken eine relativ hohe Infektionshäufigkeit von 12 % festgestellt (144).

Etwa 32 % der splenektomierten M.-Hodgkin-Patienten unserer Klinik erkrankten an Postsplenektomie-Infektionen, wobei es sich vor allem um Pneumokokkensepsen und -meningitiden handelte.

Tabelle 54 stellt die in unserer Klinik beobachtete Abhängigkeit zwischen Operationsindikation und Infektionsrisiko den entsprechenden Daten größerer Sammelstatistiken gegenüber. Obwohl ein Vergleich bei der großen Differenz der Fallzahlen nur mit Vorbehalten möglich ist, fällt die hohe Infektionsmorbidität der splenektomierten Lymphompatienten unserer Klinik auf, die mit etwa 27 % das 5fache der von Köglmeier errechneten Rate von 5,4 % beträgt. Für diese deutliche Differenz können verschiedene Gründe verantwortlich gemacht werden:

- die statistisch kleine Fallzahl des eigenen Kollektivs
- die ausschließliche Berücksichtigung von pädiatrischen Patienten in der eigenen Studie im Gegensatz zu der alle Altersstufen umfassenden Sammelstatistik
- die entscheidende Tatsache, daß die Behandlung des M. Hodgkin an der Kinderklinik der Universität München

nach relativ aggressiven Therapiekonzepten erfolgt, so daß alle Lymphogranulomatosepatienten unabhängig von der Krankheitsausbreitung eine Radio- und (1-2jährige) Cytostatikatherapie erhalten, deren Ausmaß allerdings vom (mit Hilfe einer staging-Laparotomie) festgestellten Stadium abhängig sind.

Es ist in diesem Zusammenhang bemerkenswert, daß sich 6 der 8 Postsplenektomie-Infektionen, die bei den Lymphompatienten unserer Klinik auftraten, unter dem Einfluß einer Chemotherapie ereigneten.

Tabelle 54.

Einfluß der wichtigsten Grundkrankheiten auf die Häufigkeit schwerer Postsplenektomie-Infektionen in einem eigenen Kollektiv von 150 Patienten im Vergleich zu den entsprechenden Daten größerer Sammelstatistiken (nach 144).

Grundkrankheit	Eigene Fälle			Sammelstatistik		
	Fallzahl	Morbidität	Mortalität	Fallzahl	Morbidität	Mortalität
Sphärocytose	45	0 %	0 %	289	3,5 %	11 %
M. Werlhof	11	0 %	0 %	338	4,7 %	
M. Hodgkin	22	27,3 %	13,6 %	616	5,4 %	
Portale Hypertension	16	12,5 %	0 %	56	10,7 %	11 %
Milzruptur (Kinder)	19	0 %	0 %	515	0,97 %	0,66 %

Einfluß des Operationsalters

Ein entscheidender Faktor für das Risiko an Postsplenektomie-Infektionen zu erkranken, ist nach den Ergebnissen großer Statistiken, wie auch nach eigenen Untersuchungen, das Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Operation.

An unserer Klinik erkrankten etwa 36 % der Kinder, denen die Milz vor dem 4. Geburtstag entfernt wurde, nach der Splenektomie an schweren Infektionen, während die Erkrankungshäufigkeit bei den später operierten Patienten mit etwa 7 % 5 mal geringer war; zu einem ähnlichen Ergebnis kam Köglmeier, der anhand von Fallzusammenstellungen aus der Literatur bei Kindern, die vor dem 5. Lebensjahr splenektomiert wurden, ein statistisch signifikantes, 7fach höheres Infektionsrisiko feststellte als bei älteren Kindern.

Die Infektionsmorbidity betrug bei unseren Patienten nach einer Milzentfernung vor dem 1. Lebensjahr 50 %, bei einem Operationsalter unter 2 Jahren 46 %, nach einer Operation zwischen dem 2. und 14. Geburtstag 8,5 % und nach einer Splenektomie nach dem 14. Lebensjahr 0 %.

Beim Vergleich der Mortalität von Kindern mit einem Operationsalter unter bzw. über 4 Jahren kamen wir zu ähnlichen Ergebnissen wie Eraklis (83). (Tabelle 55)

Tabelle 55

Häufigkeit letaler Infektionen nach Splenektomien, die vor und nach dem 4. Lebensjahr erfolgen

Referenz	Operationsalter < 4 Jahre		Operationsalter > 4 Jahre	
	Fallzahl	Mortalität	Fallzahl	Mortalität
Eigene Fälle	22	13,6 %	128	3,1 %
83	197	8,1 %	270	3,3 %

Die Letalität der Postsplenektomie-Infektionen war im eigenen Kollektiv nach Operationen vor und nach dem 5. Geburtstag praktisch gleich (30 % versus 33 %).

Von den 17 Patienten unserer Klinik, die nach ihrer Milzentfernung eine Sepsis, Meningitis oder Pneumonie von "OPSI-Charakter" durchmachten, waren 5 (etwa 30 %) zum Zeitpunkt der Operation jünger als ein Jahr, 13 (75 %) jünger als 4 Jahre, keiner über 14 Jahre.

Diese Daten weisen auf die besondere Wichtigkeit einer effektiven Infektionsprophylaxe nach einer Splenektomie im Säuglings- und Kleinkindesalter hin. Die Prophylaxe sollte unbedingt die jahrelange Einnahme eines Breitbandantibiotikums beinhalten, da nach eigenen Untersuchungen gerade an den Infektionen von Patienten, die in den ersten Lebensjahren splenektomiert werden, neben Pneumokokken auch andere, z.T. gramnegative Erreger (*E. coli*, *Pseudomonas*) beteiligt sein können.

Zeitspanne zwischen Splenektomie und Infektionsbeginn

Bei den splenektomierten Patienten unserer Klinik ereigneten sich etwa 68 % der Postsplenektomie-Infektionen und 57 % der daraus resultierenden Todesfälle im ersten postoperativen Jahr, etwa 86 % der Infektionen wie auch der Todesfälle innerhalb von 2 Jahren nach der Milzentfernung. Diese Daten stimmen mit den Erfahrungen anderer Zentren überein, nach denen 75 - 90 % der Erkrankungsfälle in den ersten beiden postoperativen Jahren auftreten (264).

Obwohl der zeitliche Abstand zwischen Operation und Infektion nur bei einem geringen Prozentsatz der Erkrankungsfälle (im eigenen Kollektiv bei 9 %, nach größeren Sammelstatistiken bei 10 % (144)) drei Jahre übersteigt, scheint auch nach dieser Zeit die konsequente Durchführung einer Infektionsprophylaxe wichtig, da nach den Erfahrungen an unserer Klinik die Letalität bei den später auftretenden Infektionen eher höher ist als bei den Erkrankungen des ersten postoperativen Jahres, die sich zumeist als (weniger gefährliche) Pneumonien manifestieren.

Infektionsprophylaxe

Als vorbeugende Maßnahmen zur Verhinderung von Postsplenektomie-Infektionen werden heute die Antibiotikaprophylaxe (mit Penizillin oder Ampizillin) und die Vakzination mit Pneumokokkenpolysaccharid empfohlen (128). Für Kinder unter 2 Jahren, die auf eine Pneumokokkenimpfung zumeist nicht mit einem signifikanten Titeranstieg reagieren, wird eine vierteljährliche Gabe von Immunglobulinen bis zum 2. Lebensjahr als zusätzlicher Infektionsschutz propagiert, dessen Wirksamkeit allerdings nicht unumstritten ist (192).

An unserer Klinik wurde bei fast allen Patienten, die seit dem Jahr 1976 splenektomiert wurden, postoperativ eine mehrjährige Penizillinprophylaxe eingeleitet, die jedoch bei 4 Kindern das Auftreten einer Postsplenektomie-Infektion nicht verhindern konnte. Bei diesen Infektionsfällen handelte es sich um 2 Pneumokokkensepsen, von denen eine tödlich verlief, eine Streptokokkensepsis und eine von kokkoiden Stäbchen verursachte Pneumonie.

Für das Versagen der Antibiotikaprophylaxe lassen sich mehrere Erklärungen finden:

- fehlende Wirksamkeit von Penizillin gegen kokkoide Stäbchen;
- eine relative oder absolute Penizillinresistenz der beteiligten Pneumokokken. Diese Möglichkeit ist allerdings relativ unwahrscheinlich, da nach einer großangelegten Untersuchungsreihe (144) nur 3,2 % der Pneumokokkenstämme gegen Penizillin nicht hochsensibel sind;
- mangelnde Compliance der Patienten.

Eine zusätzliche Pneumokokkenimpfung erhielten 43 Patienten unserer Klinik. 2 Kinder erkrankten wenige Monate nach der Vakzination an einer schweren Pneumokokkeninfektion. Der mangelhafte Infektionsschutz ist in einem der Fälle zu erklären durch einen ungenügenden Titeranstieg der gegen den isolierten Serotypen 51 gerichteten spezifischen Antikörper; da die Impfung während einer Cytostatikatherapie erfolgte, mußte mit einer unzureichenden Immunantwort gerechnet werden.

Beim zweiten Patienten wurde die letal verlaufende Infektion durch einen Pneumokokkenserotyp verursacht, der nicht im Impfstoff enthalten war; zusätzlich wirkte wahrscheinlich ein partieller T-Zell-Defekt als prädisponierender Faktor.

9.2 Nutzen-Risiko-Analyse der Splenektomie im Vergleich zu alternativen Therapiemöglichkeiten bei den häufigsten Indikationen

Die oben beschriebenen Fälle machen deutlich, daß die heute übliche Infektionsprophylaxe auch bei Kombination verschiedener vorbeugender Maßnahmen keinen vollständigen Schutz vor einer fatalen OPSI bieten kann. Die beste Prophylaxe gegen schwere Postsplenektomie-Infektionen ist immer noch die Milz selbst. Der erste und wichtigste Infektionsschutz muß deshalb darin bestehen, die Indikation zur Milzentfernung enger zu stellen.

Eine elektive Splenektomie sollte grundsätzlich erst dann durchgeführt werden, wenn alle alternativen Therapiemöglichkeiten, die für den Patienten ein geringeres Risiko darstellen, ausgeschöpft sind.

Wird eine Milzexstirpation für unumgänglich gehalten, sollte der Eingriff bei Kindern so lange hinausgezögert werden, wie es der Zustand des Patienten erlaubt. Auf jeden Fall muß von einer Milzentfernung vor Vollendung des 4. Lebensjahres dringend abgeraten werden. Stögmann (264) vertritt sogar die Meinung, daß eine elektive Splenektomie (z.B. bei Sphärocytose oder Thalassämie) prinzipiell erst im 2. Lebensjahrzehnt durchgeführt werden sollte.

Da sowohl der durch eine Milzentfernung erzielte therapeutische Gewinn, als auch die mit der Operation verbundene Erhöhung des Infektionsrisikos zwischen den verschiedenen Indikationen erheblich differiert, ist es notwendig, für jede einzelne Grunderkrankung (und für jeden einzelnen Patienten) die Notwendigkeit und gegebenenfalls den Zeitpunkt der Splenektomie anhand einer "Nutzen-Risiko-Analyse" festzulegen.

Sphärocytose

Bei den congenitalen korpuskulären Anämien, deren häufigster Vertreter die hereditäre Sphärocytose ist, ist ein 100 %iger Heilerfolg mit einer postoperativen Infektionsgefahr von etwa 3,5 % verbunden.

In einem eigenen Kollektiv von 46 Kindern mit Sphärocytose trat ein einziger Infektionsfall auf, der durch einen angeborenen Immundefekt begünstigt wurde und deshalb nicht notwendigerweise mit dem Milzverlust zusammenhängt.

Durch eine Milzexstirpation können spätere Komplikationen der hämolytischen Anämien wie Gallensteinbildung, Ulcus cruris, infektionsbedingte aplastische Krisen usw. sicher vermieden werden; sie wurden auch bei keinem unserer splenektomierten Patienten beobachtet.

Man sollte sich dennoch mit Pearson (202) fragen, ob "für den Patienten das Risiko einer Splenektomie im Alter von 5 Jahren oder einer Cholecystektomie im Alter von 25 Jahren größer ist". Andererseits darf nicht übersehen werden, daß durch eine schwere hämolytische Anämie das Immunsystem des Betroffenen so geschwächt werden kann, daß die Widerstandsfähigkeit des Organismus gegenüber schweren Infektionen abnimmt.

Der beste Kompromiß besteht sicherlich darin, eine Milzexstirpation nur bei schwerem Krankheitsverlauf mit deutlicher Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens und häufigerem Auftreten von aplastischen Krisen durchzuführen und den Zeitpunkt der Operation möglichst lange hinauszuzögern (Tabelle 57).

Homocygote Thalassämie

Die hämolytische Anämie von Thalassämiekranken kann durch eine Splenektomie meistens nicht völlig beseitigt werden. Es kommt jedoch nach Milzentfernung häufig zu einer Besserung des Hb-Wertes und einer Senkung des Transfusionsbedarfs, die in unserem Patientengut in allen 3 Fällen mit bekannter Katamnese erzielt werden konnten.

Da das Risiko, an Postsplenektomie-Infektionen zu erkranken, bei Thalassämiepatienten nach Angaben der Literatur über 20 % beträgt, sollte bei dieser Erkrankung die Entscheidung für oder gegen eine Milzexstirpation besonders kritisch überlegt werden und im Zweifelsfall von dem aufgrund des Modell-Indexes zu erwartenden therapeutischen Erfolg der Operation abhängig gemacht werden (Tabelle 57).

Es ist empfehlenswert, bei jedem splenektomierten Patienten eine langfristige Therapie mit Eisenchelatoren einzuleiten, um die fatalen Auswirkungen einer Transfusionshämochromatose, die durch eine Milzentfernung möglicherweise begünstigt wird, zu verzögern oder sogar zu vermeiden.

Anämien durch Enzymdefekte

Bei den durch erythrocytäre Enzymdefekte verursachten Anämien ist der therapeutische Nutzen einer Splenektomie unsicher und kaum vorhersagbar. Bei zwei Patienten unserer Klinik, die an einem Pyruvatkinase-Mangel bzw. einem Glutathionreduktase-Mangel litten, war nach einer Milzentfernung keinerlei Besserung des Hämoglobinwertes oder der subjektiven Symptome feststellbar.

Nach allgemeiner klinischer Erfahrung ist die Operation nur bei bestimmten Enzymdefekten erfolgversprechend, zu denen vor allem der Glukosephosphat-Isomerase-Mangel und der Pyruvatkinase-Mangel zählen sollen.

Autoimmunologisch bedingte Anämieformen

Autoimmunhämolytische Anämien können nach Angabe verschiedener Autoren in etwa 50 % der Fälle durch eine Milzentfernung gebessert werden. Bei 2 Patienten mit dieser Erkrankung, die an unserer Klinik splenektomiert wurden, konnten die Symptome der Anämie in einem Fall beseitigt werden. Ein therapeutischer Erfolg ist nur dann zu erwarten, wenn die Anämie durch Wärmeautoantikörper mit positivem Coombs-Test verursacht wird und mit Hilfe der Isotopendiagnostik eine überwiegend lienale

Sequestration der Erythrocyten nachweisbar ist.

Da das Infektionsrisiko nach Splenektomie sehr hoch ist (etwa 12 % nach 144), sollte die Operation erst dann durchgeführt werden, wenn bei schwerem oder chronischem Verlauf der Erkrankung Therapieversuche mit Glukocorticoiden und anderen Immunsuppressiva versagt haben (Tabelle 57).

ITP

Auch bei der idiopathischen thrombocytopenischen Purpura stellt die Splenektomie erst das Mittel der zweiten Wahl dar und gilt nur dann als gerechtfertigt, wenn die Thrombozytenzahl nach längerer Krankheitsdauer (mindestens 6 Monate) trotz einer mehrmonatigen Steroidtherapie unter einem Wert von 30 000 - 60 000/mm³ liegt.

Die Milzexstirpation soll in 60 - 80 % der Fälle zu einer Normalisierung der Plättchenzahl führen. Diese von verschiedenen Autoren angegebene Erfolgsrate konnte durch die klinische Beobachtung von 11 eigenen Patienten bestätigt werden. In unserem Kollektiv konnte außerdem durch die Operation bei allen ITP-Kranken die hämorrhagische Diathese beseitigt werden.

Es ist jedoch fraglich, ob der gute Heilerfolg eine so einschneidende Maßnahme wie die Splenektomie rechtfertigt, da

- der M. Werlhof in einem hohen Prozentsatz auch noch nach Jahren spontan ausheilt

- die Rezidivquote nach Milzentfernung nicht unbeträchtlich sein soll (bis zu 50 % nach mehreren Jahren)
- die Häufigkeit lebensbedrohlicher Blutungskomplikationen bei der ITP nur etwa 1 % beträgt und
- das postoperative Infektionsrisiko von nahezu 5 % im Vergleich zur Gefährlichkeit der Grunderkrankung unverhältnismäßig hoch erscheint.

Zur Behandlung chronischer schwerer ITP-Fälle, die das Warten auf eine spontane Heilung nicht zulassen, sollten wirksame therapeutische Alternativen zur Splenektomie entwickelt und bereits bestehende erfolversprechende Versuchsansätze (wie die Milzarterienligatur oder die Infusionstherapie mit Ig-SRK)

weiter ausgearbeitet und für eine breitere Anwendung einsetzbar gemacht werden.

Unbestritten ist die Unersetzlichkeit der Splenektomie als Notmaßnahme bei lebensbedrohlichen Blutungen, die nach Ansicht mancher Kliniker überhaupt die einzige vertretbare Operationsindikation darstellen (Tabelle 57).

M. Hodgkin

Der Versuch, Sinn und Notwendigkeit einer Milzexstirpation beim M. Hodgkin zu diskutieren, verlangt eine gesonderte Beurteilung von therapeutischen und diagnostischen Gesichtspunkten.

Der therapeutische Aspekt der Splenektomie spielt vor allem bei den fortgeschrittenen Stadien III und IV eine Rolle, wo durch die Entfernung der infiltrierten Milz eine erhebliche Verringerung der Tumormasse erreicht wird, die möglicherweise die Durchführung einer weniger aggressiven Therapie (Verkleinerung des Bestrahlungsfeldes, eventuell niedriger dosierte Chemotherapie) erlaubt.

Unter diesem Gesichtspunkt können nur 2 spezielle Fälle eintreten, bei denen sich der Eingriff rückblickend als nicht notwendig erweist:

- wenn trotz einer infradiaphragmalen Krankheitsausbreitung die Milz ausgespart bleibt, was nach Angaben der Literatur nur bei etwa 10 % der Kranken der Fall ist (119). In einem eigenen Kollektiv von 9 Lymphogranulomatose-Patienten im Stadium III wurde nur bei einem Kind ein isolierter Befall abdominaler Lymphknoten ohne gleichzeitigen Milzbefall festgestellt;
- wenn sich die präoperative Stadieneinteilung (III oder IV) bei klinisch diagnostizierter, abdominaler Krankheitsausbreitung als Fehldiagnose erweist, da bei der explorativen Laparotomie keine subdiaphragmalen Herde gefunden werden. Die klinische Erfahrung hat jedoch gezeigt, daß die Zurückstufung eines fortgeschrittenen Stadiums ein äußerst seltenes Ereignis ist.

Bei den Patienten unserer Klinik mußte in 7 von 17 Fällen nach der histologischen Untersuchung von Milz und abdominalen Lymphknoten eine Revision des präoperativ festgestellten Stadiums vorgenommen werden, die jedoch nur bei einem Patienten zur Einstufung in ein früheres Stadium führte.

Demnach wurde an unserer Klinik bei 2 von 9 Patienten, die unter der Verdachtsdiagnose eines subdiaphragmalen Befalls splenektomiert wurden, eine gesunde, nicht infiltrierte Milz entfernt. Obwohl derartige Fälle wahrscheinlich auch mit Hilfe modernster Diagnostika (CT, Sonographie) nie ganz auszuschließen sind, erscheint eine Milzexstirpation als Behandlungsmaßnahme im Stadium III oder IV gerechtfertigt, zumal von der Operation noch andere therapeutische Vorteile (bessere Toleranz von Cytostatika, Beseitigung eines potentiellen Streuherdes) erwartet werden können.

Bei den frühen Stadien I und II steht der diagnostische Aspekt der Splenektomie im Vordergrund. Hier wird eine genaue Kenntnis der Krankheitsausbreitung von vielen Autoren als unverzichtbare Voraussetzung für eine optimale Therapieplanung angesehen.

Die üblichen konservativen Untersuchungsmethoden sind zur Feststellung des Krankheitsstadiums oft nicht ausreichend, da sie mit einer großen Irrtumswahrscheinlichkeit verbunden sind. So wird die Fehlerrate der Lymphographie von verschiedenen Autoren mit 20 - 40 %, die der Milzszintigraphie sogar mit 40 - 80 % angegeben.

Von 11 Lymphographien, die an unserer Klinik durchgeführt wurden, führten 6 (55 %) zu einer falschen Beurteilung des Ausbreitungsstadiums. Auch die durch manuelle Untersuchung erfaßbare Größe der Milz läßt nach Angaben der Literatur wie auch nach eigenen Erfahrungen an unserer Klinik keinen Rückschluß auf eine mögliche Organbeteiligung zu.

In durchschnittlich 25 % der Fälle soll die explorative Laparotomie zur Entdeckung eines okkulten abdominalen Befalls

führen; durch die Splenektomie wurde in verschiedenen Studiengruppen bei 20 - 40 % der Patienten eine vorher unbekannte Milzbeteiligung diagnostiziert. Im eigenen Kollektiv wurden bei 6 von 13 Kindern, die präoperativ den frühen Stadien I oder II zugeteilt waren, subdiaphragmale Infiltrationen gefunden.

Die Genauigkeit der klinischen Stadieneinteilung kann erhöht werden, wenn zur Abschätzung einer möglichen abdominellen Beteiligung gewisse empirisch ermittelte Kriterien herangezogen werden: So hat sich gezeigt, daß die Gefahr einer unerkannten transdiaphragmalen Ausbreitung besonders hoch ist, wenn linksseitige supraklavikuläre oder mediastinale Lymphknoten befallen sind, der histologische Typ der gemischten Zellularität vorherrscht oder bereits eine Allgemeinsymptomatik (B-Stadium) vorliegt.

In einem eigenen Kollektiv von 20 Lymphogranulomatosekranken befanden sich 8 von 11 Patienten mit Allgemeinsymptomen im Stadium III, aber nur 3 von 9 Patienten ohne systemische Krankheitserscheinungen.

Bei den eigenen Patienten konnte auch ein deutlicher Zusammenhang zwischen Krankheitsstadium und histologischem Typ festgestellt werden: Wie Tabelle 56 zeigt, war der prognostisch günstige lymphocytenreiche Typ nur im Stadium I zu finden, der gemischtzellige vorwiegend, der lymphocytenarme ausschließlich im Stadium III.

Topographie und Histologie der Infiltrate scheinen also in den frühen Stadien einen gewissen Rückschluß auf das Risiko eines klinisch nicht faßbaren abdominellen Befalls zu erlauben.

Tabelle 56.

Verteilung von histologischen Typen und Ausbreitungsstadien des M. Hodgkin an 20 laparotomierten Patienten

Stadium Typ	I	II	III	Gesamt
lymphocytenreich	3			3 (15%)
nodulär-sklerotisch		3	3	6 (30%)
gemischtzellig		2	7	9 (45%)
lymphocytenarm			2	2 (10%)
Gesamt (%)	3 (15%)	5 (25%)	12 (60%)	20 (100%)

Wenn es durch eine Berücksichtigung solcher Kriterien und eine Verbesserung der technischen Diagnoseverfahren gelingen würde, die Rate falscher Stadieneinteilungen zu senken, könnte die Splenektomie in den frühen Stadien eventuell durch alternative Methoden einer chirurgischen Ausbreitungsdiagnostik ersetzt werden, die zwar mit einer höheren Irrtumswahrscheinlichkeit, aber auch mit einem geringeren postoperativen Infektionsrisiko verbunden sein dürften.

Als einfachste Alternative ist die von Dearth vorgeschlagene "progressive staging laparotomy" zu nennen, bei der in einer ersten Sitzung primär nur abdominelle Lymphknoten entnommen werden; die Milz wird belassen und kann im Falle einer histologisch festgestellten Lymphknotenbeteiligung in einer zweiten Laparotomie entfernt werden.

Neben der doppelten Belastung des Patienten durch eine sich eventuell als notwendig erweisende zweite Operation hat dieses Verfahren noch einen weiteren entscheidenden Nachteil: Die Gefahr, bei isoliertem Milzbefall eine infradiaphragmale Krankheitsbeteiligung zu übersehen und davon ausgehend falsche therapeutische Konsequenzen zu ziehen.

Nach Angaben verschiedener Autoren stellen in 25 - 40 % der Stadium-III-Fälle Milzherde die einzige abdominelle Manifestation des M. Hodgkin dar. In unserer Klinik wurden bei 55 % der Patienten (11 von 20) Infiltrationen im Bauchraum gefunden, die in allen Fällen Milz und Lymphknoten betrafen; in diesem Patientenkollektiv hätte also eine "progressive staging laparotomy" zur Feststellung des Ausbreitungsstadiums ausgereicht.

Wenn die histologische Beurteilung der entnommenen Lymphknoten nicht nach, sondern während der Operation im Schnellschnittverfahren durchgeführt werden würde, könnte eine Splenektomie bei entsprechenden histologischen Befunden noch in gleicher Sitzung vorgenommen werden; dies würde zwar das Narkoserisiko etwas erhöhen, die Notwendigkeit einer zweiten Operation jedoch erheblich unwahrscheinlicher machen.

Die diagnostische Genauigkeit der progressiven chirurgischen Ausbreitungsdiagnostik könnte beträchtlich verbessert werden, wenn sie mit einer partiellen Splenektomie kombiniert werden würde. Nach Untersuchungen von Dearth sind bei etwa 12 % der am Krankheitsprozeß beteiligten Milzen die Infiltrate auf einen kleinen Organbereich beschränkt und würden dementsprechend bei einer Teilresektion nicht unbedingt erfaßt werden. Die Chance einer falschen Beurteilung ist dabei am geringsten bei einem disseminierten Befall, am höchsten bei einem nodulären Befall: gerade der letztere Infiltrationstyp ist jedoch durch nicht invasive diagnostische Methoden (CT, Sonogramm, Szintigraphie) mit hoher Wahrscheinlichkeit erkennbar.

Im Kollektiv unserer Klinik waren alle befallenen Organe, von denen eine histologische Beschreibung vorlag, in sämtlichen Abschnitten infiltriert, was jedoch bei der kleinen Fallzahl von geringem statistischen Aussagewert ist.

Das Risiko, bei einer explorativen Laparotomie mit sorgfältiger Inspektion des Bauchraumes, Entnahme abdomineller Lymphknoten und partieller Splenektomie bei klinisch diagnostiziertem Stadium I und II einen subdiaphragmalen Befall zu übersehen, beträgt rein rechnerisch etwa 0,75 - 1,2 %, wenn man annimmt, daß

- bei etwa 25 % der Patienten im Stadium I und II eine okkulte abdominelle Krankheitsausbreitung besteht (189);
- in 25 - 40 % der Fälle eine isolierte Milzbeteiligung vorliegt, während in den restlichen Fällen ein Stadium III oder IV auch anhand von Lymphknoteninfiltrationen festgestellt werden kann (274, 259, 222, 89, 82, 180, 189);
- bei 12 % der befallenen Milzen die partielle Splenektomie zur Beurteilung einer Organbeteiligung nicht ausreicht (70).

Die Forderungen an eine optimale Alternative zur diagnostischen Splenektomie würden darin bestehen, bei gleich geringer Irrtumswahrscheinlichkeit den Organismus vor den möglicherweise fatalen Auswirkungen des totalen Milzverlustes zu schützen.

Eine Annäherung an dieses (noch utopische) Ziel könnte eventuell durch die Erfahrungen gelingen, die mit der Reimplantation von autologem Milzparenchym gesammelt wurden. Aus operationstechnischer Sicht besteht die Möglichkeit, Milzgewebe, das histologisch keine Zeichen einer Infiltration aufweist, in homogenisierter Form in die Bauchhöhle des Patienten rückzüverpflanzen.

Das Organ müßte nach der Entnahme durch einen erfahrenen Pathologen unter sterilen Bedingungen lamelliert und bei Nichtbefall zur Reimplantation freigegeben werden. Es wäre auf diese Weise möglich, eine Milzbeteiligung mit großer Sicherheit auszuschließen und trotzdem den hohen Prozentsatz (etwa 75 %) von Stadium I- und II-Patienten mit gesunder Milz vor dem Verlust des gesamten Milzgewebes zu bewahren.

Die Entwicklung zuverlässiger diagnostischer Verfahren als Alternative zur totalen Splenektomie erscheint vor allem bei pädiatrischen Patienten von großer Bedeutung, da hier einerseits das Risiko von Postsplenektomie-Infektionen größer als bei Erwachsenen ist, andererseits die Heilungsrate des M. Hodgkin sehr hoch ist.

Die guten therapeutischen Erfolge, die heutzutage bei Kindern mit dieser Erkrankung erzielt werden können, setzen allerdings den Einsatz aggressiver Behandlungsmaßnahmen voraus: diese führen ihrerseits wieder zu einer Schwächung des Immunsystems und einer Erhöhung der Infektionsgefahr, die durch eine zusätzliche Splenektomie weiter verstärkt werden.

Hyperspleniesyndrom

Als einzige absolute Indikation gilt heute im internistischen Bereich das Hyperspleniesyndrom, für das die Milzexstirpation zur Zeit noch die einzige kausale Therapie darstellt, obwohl auch hier schon Versuche unternommen werden, die lienale Überfunktion durch eine Milzarterienligatur zu beherrschen.

Chirurgische Indikationen

Zur Behandlung chirurgischer Erkrankungen ist die Splenektomie heute bis auf wenige Ausnahmen (lienale arterio-venöse Fistel, hilusnahe Milzvenenthrombose) überholt und durch verschiedenste risikoärmere Therapieverfahren ersetzt.

Die portale Hypertension, früher trotz einer sehr hohen Rezidivquote (nach Angaben der Literatur 50 - 70 %, im eigenen Kollektiv von 19 Kindern etwa 30 % "Postsplenektomiebluter") eine Domäne der Splenektomie, kann heute durch verschiedenste chirurgische Eingriffe (Shunt- und Sperroperationen, Antirefluxplastik, Milzverlagerung, Milzarterienligatur) wirkungsvoll behandelt werden.

Abgekapselte Cysten der Milz können ebenso wie solide Organveränderungen meistens ausgeschält oder durch eine Teilresektion des Organs entfernt werden.

Zur Behandlung von Aneurysmen der A. lienalis oder kleinerer Milzarterien wird heute die Ligatur der betreffenden Gefäße empfohlen, die in Zukunft vermutlich die bisher bei diesem Krankheitsbild übliche Splenektomie ersetzen wird.

Die Splenektomie und ihre therapeutischen Alternativen bei den häufigsten Grunderkrankungen

Grunderkrankung	Operations- erfolg	Infektions- morbidity nach SPX	Indikation	Alternativen
Sphärocytose	Normalisierung des Hb-Wertes: 100 %	3,5 %	wiederholte aplastische Krisen, Retikuloctose > 5 %, nicht vor 5.-6. Lebensjahr	Splenektomie einzige wirksame Therapie
Thalassämie	Senkung des Transfusions- volumens um mindestens 20 %	> 20 %	jährl. Transfusionsmenge pro kg Körpergewicht (Modell-Index) > 200 ml/kg/Jahr	keine adäquate Alternative bekannt
autoimmun- hämolytische Anämie	Normalisierung des Hb-Wertes: 50 %	12 %	chronischer Verlauf, wiederholte Krisen; Isotopendiagnostik: Milz-Leber-Ratio bei ^{15}Cr $t_{1/2}$ > 2,3	Steroidtherapie, Plasmapherese, Austauschtransfusion
M. Werlhof	Normalisierung der Thrombo- cytenzahl: 60-80 %	4,7	Thrombocytenzahl < 30000 - 60000/mm ³ erst 6-12 Monate nach Krankheits- beginn; Notoperation bei starken Blutungen	Steroidtherapie, immunsuppressive Behandlung mit Azothiapurin Milzarterienligatur Infusionsbehandlung mit Jg-SRK therapeutisch: Milzbestrahlung?
M. Hodgkin	therapeutisch: verbesserte Cytostatika- toleranz, Be- seitigung eines Streuherdes diagn.: genauere Stadieneinteilung in 30 %	5,4 %	therapeutisch: Stadium III, IV, diagnostisch: Stadium I, II (wenn verschiedene Kriterien auf einen abdominellen Befall hinweisen)	diagn.: progressives staging partielle Splenektomie Reimplantation von nicht befallenen Milzgewebe
portale Hypertension	Rezidivblutungen in 50-70 % der Fälle	10 %	nur hilusnahe Milzvenenthrombosen	Shunt- und Sperroperation Milzarterienligatur, Milzver- lagerung
Milzruptur	-	0,7 %	bei sehr ausgedehnten Verletzungen, möglichst in Verbindung mit Reim- plantation von Milzgewebe	konservative Behandlung, organ- erhaltende operative Verfahren

Diagnostisches und therapeutisches Vorgehen bei stumpfem Bauchtrauma und perforierenden Bauchverletzungen im Kindesalter

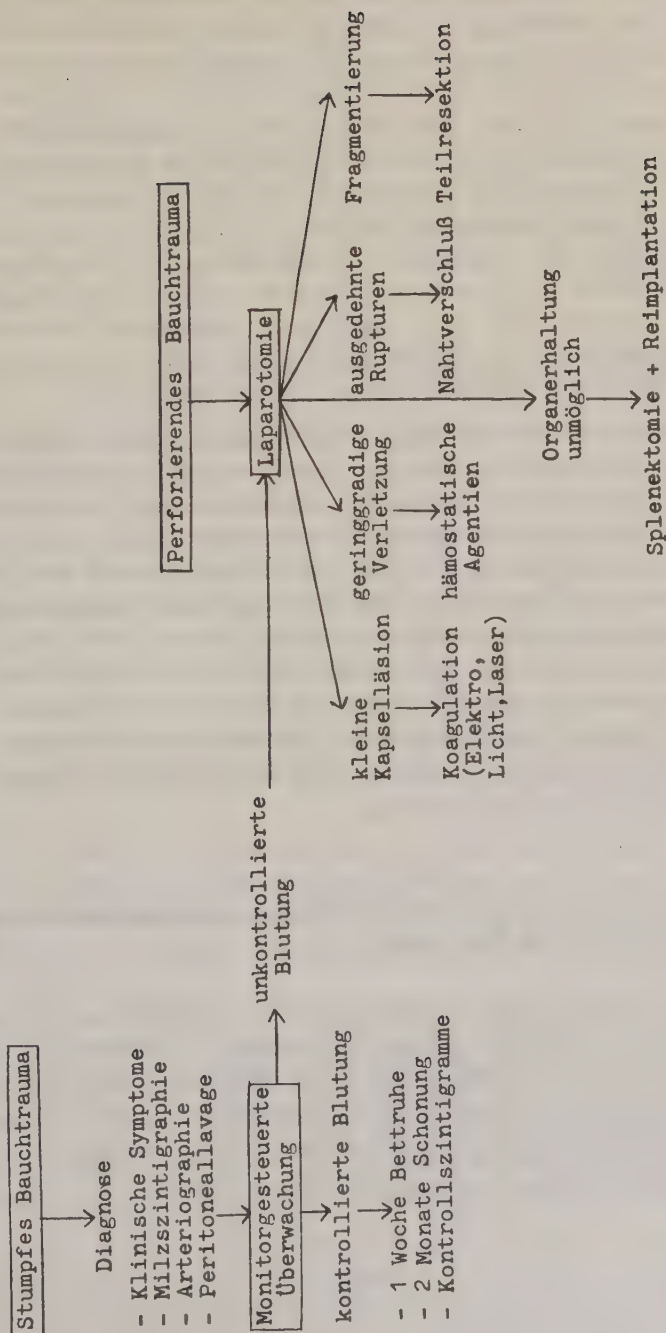


Abb. 11.

Das therapeutische Vorgehen bei traumatischen und spontanen Milzrupturen wird in den letzten Jahren zunehmend durch organerhaltende Maßnahmen bestimmt. Neben konservativen, nicht operativen Behandlungsmethoden (die nur bei weniger dramatischen Fällen möglich sind und bisher ausschließlich an Kindern erprobt wurden) und reparativen chirurgischen Verfahren (Übernähen von Milzrissen, Applikation von Gewebeklebstoffen) werden bei ausgedehnteren Verletzungen auch subtotale Splenektomien durchgeführt.

Für die selten eintretenden Fälle, in denen der Schweregrad der Organzerstörung eine Milzentfernung unumgänglich macht, wurde in jüngster Zeit eine neue Operationstechnik entwickelt, die den Organismus vor den gefährlichen Folgen der Asplenie schützen soll: die Reimplantation von Milzgewebe.

An unserer Klinik wurden 20 Patienten wegen einer traumatischen oder spontanen Milzruptur splenektomiert. Den Ausführungen der Operationsprotokolle läßt sich entnehmen, daß bei 8 von 10 Patienten zum Zeitpunkt der Milzentfernung keine aktive Organblutung mehr beobachtet wurde; rückblickend kann vermutet werden, daß bei diesen Kindern eine konservative Behandlung der Milzverletzung möglich gewesen wäre.

Bei 2 Patienten war die Blutung noch nicht zum Stillstand gekommen und erfolgte laut Operationsbericht aus einem bzw. mehreren kleinen Parenchymrissen, die eventuell mit Hilfe von Naht- und/oder Klebetechniken unter Erhaltung des Organs hätten versorgt werden können.

9.3 Vermeidung von typischen Folgen der Splenektomie durch Replantation von Milzgewebe

Im Jahre 1980 wurde bei 4 pädiatrischen Patienten unserer Klinik eine Reimplantation von autologem Milzgewebe durchgeführt, nachdem die Organe wegen einer geburts-traumatischen bzw. iatrogenen Verletzung (zwei Neugeborene), einer spontanen Ruptur (10jähriger Patient) und einer großen epithelialen

Cyste (13jährige Patientin) entfernt werden mußten. Nach der Splenektomie wurde drei Kindern ein kapsellooses freies Milzpartikel, einem Kind ein "Teelöffel voll Milzgewebe" in Form von "hirsekorngroßen Partikeln" retroperitoneal implantiert.

Einer der Säuglinge machte nach der Operation eine Sepsis durch, die mit Hilfe von Austauschtransfusionen und einer gezielten Antibiotikatherapie beherrscht werden konnte. Bei den übrigen Patienten war der postoperative Verlauf völlig komplikationslos. Bislang wurden auch keinerlei Spätkomplikationen beobachtet.

Regenerations- und Phagocytosefähigkeit der Milzimplantate

Einige Monate nach dem Eingriff wurde bei den älteren Kindern die regenerative und phagocytotische Aktivität der eingepflanzten Milzstücke isotopendiagnostisch nachgewiesen: Das 2 x 4 x 4 cm große Implantat der 13jährigen Patientin äußerte sich im Szintigramm als Anreicherung von 1,6 x 3 x 3 cm Ausdehnung. Bei dem 10jährigen Patienten wurde szintigraphisch eine 2 x 3 cm große Anreicherung am Implantationsort festgestellt, die mit großer Wahrscheinlichkeit dem Milzregenerat entsprach. Die phagocytotische Aktivität der Leber (Speicherung von Radionukliden) war erhöht, so daß der beurteilende Radiologe auf eine Übernahme der Milzfunktion (Phagocytose) durch die Leber schloß.

Bei einem der Säuglinge wurde im Rahmen einer Laparotomie, die 6 Monate nach der Reimplantation erfolgte, retroperitoneal ein "2-haselnußgroßes" Milzregenerat gefunden, das sich offenbar aus einem oder mehreren der hirsekorngroßen Implantate entwickelt hatte.

Die Regenerationsfähigkeit des replantierten Milzgewebes schien bei diesem wenige Wochen alten Kind weitaus besser zu sein als bei der 13jährigen Patientin, deren 2 x 4 x 4 cm großes Implantat (entsprechend einem Volumen von etwa 30 cm³) sich szintigraphisch als Anreicherung von 1,6 x 3 x 3 cm Ausdehnung darstellen ließ, was etwa der Hälfte des eingepflanzten Volumens

entspricht; dabei muß jedoch die relativ hohe Meßgenauigkeit szintigraphischer Methoden berücksichtigt werden.

Das unterschiedliche Wachstumsverhalten der Regenerate bei den beiden Kindern hat möglicherweise neben der Altersdifferenz noch eine zweite Ursache: Die verschiedene Aufbereitung des implantierten Gewebematerials. Bei der älteren Patientin wurde das Parenchym als relativ großes, kompaktes Stück, bei dem Säugling in Form kleiner Partikel eingepflanzt. Tierexperimentell konnte bewiesen werden, daß die Regenerationsfähigkeit kleiner Milzreplantate besser ist als die von großen Gewebestücken. Vermutlich ist das günstigere Wachstumsverhalten des replantierten Milzgewebes bei der jüngeren Patientin zurückzuführen auf das Zusammenwirken beider positiver Faktoren: des geringeren Lebensalters und der kleineren Teilchengröße.

Hämatologische Funktionen der Regenerate

Bei allen 4 Patienten wurde die Funktionsfähigkeit der Milzimplantate im hämatologischen System (Entfernung von erythrocytären Einschußkörpern, Konstanthaltung der Zahl verschiedener zellulärer Blutelemente) und im Abwehrsystem (Antikörperbildung) untersucht.

Jollykörper, deren Anwesenheit in den Erythrocyten den sensibelsten Parameter für das Fehlen von Milzgewebe darstellt, wurden erstaunlicherweise nur bei 2 Patienten vermißt, die beide wegen einer (nicht iatrogenen) Ruptur splenektomiert worden waren. Bei den beiden anderen Kindern, denen die Milz wegen einer intraoperativen Verletzung bzw. einer Cyste entfernt werden mußte, konnten die Einschußkörper nachgewiesen werden, obwohl bei beiden Patienten das Anwachsen der Milzimplantate szintigraphisch bzw. durch direkte Inspektion festgestellt worden war.

Offensichtlich war weder der 2-haselnußgroße, noch der etwa 15 cm³ große Regeneratknoten imstande, die typisch lienale "pitting function" auszuüben, während die Fähigkeit zur Phagocytose von Radiokolloiden durchaus vorhanden war.

Es ist möglich, daß die replantierte Milzmasse zu gering war, um nach ihrem Anwachsen die physiologische "pitting function" der Milz zu erfüllen. Eine Regeneratgröße von etwa 15 cm^3 , wie sie nach dem szintigraphischen Befund bei dem älteren Mädchen angenommen werden kann, entspricht bei einem altersgemäßen durchschnittlichen Milzvolumen von 150 cm^3 einem Zehntel des ursprünglichen Organs, was zahlreichen Tierversuchen zufolge zumindest zur suffizienten Ausübung von immunologischen Aufgaben nicht ausreichen dürfte.

Bei den beiden reimplantierten Patienten, deren Erythrocyten keine Jollykörper enthielten, wurde möglicherweise durch eine zusätzliche traumatisch bedingte Splenose die Gesamtmasse des heterotopen Milzgewebes so vergrößert, daß die "kritische Masse" zur Ausübung der "pitting function" überstiegen wurde.

Das Szintigramm des älteren Patienten zeigte zwar nur eine einzige, deutlich abgrenzbare Anreicherung am Ort der Implantation, doch könnten theoretisch kleinere Regeneratknoten infolge ihrer geringen Ausdehnung der Darstellung entgangen sein.

Ein Vergleich zwischen den beiden replantierten Neugeborenen (Fall 1 und 2 in Kap. 8.5.3.) bestätigt die Hypothese, daß weniger das implantierte Milzgewebe als vielmehr die heterotop Splenose für das Verschwinden der Jollykörper verantwortlich war: Beiden Säuglingen wurden etwa gleiche Mengen von Milzparenchym (ca. 5 ml) retroperitoneal implantiert; dennoch fand eine effektive Ausfilterung der erythrocytären Einschlußkörper nur bei dem Kind statt, bei dem aufgrund einer vorangegangenen Milzruptur mit einer Splenose gerechnet werden kann.

Im Blutbild der 4 Patienten wurden verschiedene quantitative Normabweichungen festgestellt, die für den asplenischen Status typisch sind: Im Vergleich zum altersentsprechenden Normbereich war bei allen 4 Kindern die relative Lymphocytenzahl mäßig bis stark erhöht; bei den beiden jüngeren

Patienten war zusätzlich eine Thrombocytose und Leukocytose nachweisbar. Dabei war zwischen den Werten der Patienten mit und ohne Jollykörpern kein auffallender Unterschied festzustellen.

Soweit aus der einmaligen Untersuchung ersichtlich war, schienen die Milzregenerate in keinem der Fälle fähig zu sein, die lienalen Funktionen im Blutzellsystem effektiv genug auszuüben, um eine Normalisierung des typischen Postsplenektomie-Blutbildes zu bewirken.

Immunologische Funktionen der Regenerate

Im Gegensatz zu den Blutuntersuchungen ergaben sich bei der proteinchemischen Analyse des Serums im wesentlichen keine von der Norm abweichenden Befunde: Die Serumkonzentration von IgG, IgA, IgM, C₃ und C₄ lag bei allen 4 Kindern im Bereich der altersentsprechenden Norm mit Ausnahme eines auffallend hohen IgM-Spiegels bei der jüngsten Patientin.

Es muß jedoch betont werden, daß auch bei erwiesenermaßen asplenischen Patienten die proteinchemischen Untersuchungen im Einzelfall durchaus normal ausfallen können und sich die typischen splenektomiebedingten Änderungen meistens nur in einem größeren Kollektiv in einer Verschiebung des Mittelwertes äußern.

Ein Zusammenhang zwischen der Serumkonzentration der 5 Abwehrstoffe und dem Vorhandensein oder Fehlen von Jollykörpern konnte bei den 4 reimplantierten Patienten nicht festgestellt werden, was bei diesem für statistische Zwecke sehr kleinem und altersmäßig uneinheitlichem Kollektiv auch nicht zu erwarten ist.

Die Untersuchung der Antikörper gegen verschiedene gramnegative Bakterien (E. coli, Klebsiella, Proteus, Pseudomonas aer.) ergab bei den Kindern mit den Implantaten nur einen einzigen erniedrigten Wert, während die übrigen Werte etwa zu gleichen Teilen normal und erhöht waren. Speziell die gegen E. coli gerichteten Antikörper waren in 3 der 4 Fälle vermehrt.

Auch bei 25 anderen Patienten unserer Klinik, die aus verschiedenen Gründen splenektomiert wurden, waren die Antikörper gegen E. coli in den meisten Fällen erhöht. Dagegen zeigten die gegen die übrigen untersuchten Erreger gerichteten Antikörper eine deutliche Tendenz zu erniedrigten Serumkonzentrationen, die bei den Patienten mit reimplantiertem Milzgewebe nicht festgestellt werden konnte. Ein Vergleich zwischen den beiden Kollektiven (mit und ohne Replantaten) erscheint jedoch kaum möglich, da sich beide Gruppen hinsichtlich Fallzahl, Operationsindikation und Alterszusammensetzung zu stark unterscheiden.

Funktionen von traumatisch versprengtem Milzgewebe

Die bisherigen Ausführungen machen deutlich, daß die Untersuchungsbefunde von 4 Patienten keinerlei statistisch gesicherte Rückschlüsse auf die Funktion von reimplantiertem Milzgewebe erlauben. Statistische Aussagen anhand eines größeren Kollektivs sind jedoch möglich, wenn man auf einen Trick der Natur zurückgreift, die mit dem "natürlichen Experiment der Splenose" ein Vorbild für die iatrogene Reimplantation geschaffen hat.

Ob die Implantation nun durch die Hand des Chirurgen oder durch die traumatische Versprengung von Organteilen geschieht - es handelt sich im Prinzip um den gleichen Vorgang, der wahrscheinlich auch zu einem analogen Wachstumsverhalten und einer vergleichbaren Funktionsfähigkeit des heterotopen Milzgewebes führt.

Es erscheint deshalb möglich, sich ein Bild von der Funktion iatrogener Milzreimplantate zu machen, indem man die entsprechenden milztypischen Funktionen an Patienten mit einer - aufgrund von hämatologischen Kriterien (z.B. Fehlen von Jollykörpern) - diagnostizierten Splenose untersucht.

In Kapitel 8.7.2.2. (Tab. 38) und Kap. 8.9.3. (Tab. 49) wurde der Versuch unternommen, die Ergebnisse verschiedener Laboruntersuchungen (Blutbild, proteinchemische Befunde) von 7

posttraumatisch Splenektomierten mit Jollykörpern zu vergleichen mit den entsprechenden Befunden von 15 Patienten, bei denen das Fehlen von erythrocytären Einschlusskörpern nach der Entfernung einer rupturierten Milz auf das Vorhandensein von heterotopem, autotransplantierten Milzgewebe hinwies.

Um einen (nach eigenen Untersuchungen möglichen) Einfluß der Grundkrankheit auszuschließen, wurden nur Patienten berücksichtigt, die aus traumatischer Indikation splenektomiert worden waren.

Ein Vergleich der Blutbilder zeigte, daß in dem Kollektiv mit einer vermuteten Splenose im Durchschnitt niedrigere Werte der absoluten Leukocyten- und Thrombocytenzahl und der relativen Lymphocytenzahl zu finden waren als im Vergleichskollektiv.

So betrug z.B. die mittlere Zahl der Blutplättchen bei den "Jolly-negativen" Patienten etwa $330\,000/\text{mm}^3$, bei den "Jolly-positiven" dagegen etwa $400\,000/\text{mm}^3$.

Ähnliche Resultate ergaben sich beim Vergleich der proteinchemischen Befunde: Für alle 5 untersuchten Immunglobuline und Komplementfaktoren wurden in dem Kollektiv ohne Jollykörper eindeutig normalere Serumkonzentrationen festgestellt als in der Vergleichsgruppe mit Jollykörpern. Die Unterschiede waren - obwohl deutlich vorhanden - nur für den Komplementfaktor C_4 statistisch signifikant, während bei den übrigen untersuchten Parametern die Streubreite der Werte keine statistische Sicherung der Differenzen zuließ.

Die Normalisierung der Leukocyten-, Thrombocyten- und Lymphocytenzahl sowie der Serumkonzentration von IgG, IgA, IgM, C_4 und C_3 , die bei den "Jolly-negativen" posttraumatisch splenektomierten Kindern festgestellt wurde, könnte nach statistischer Theorie zufällig bedingt sein.

Eine derartige Anhäufung gleichsinniger Zufälle läßt jedoch den Gedanken an einen richtungsgebenden Faktor aufkommen, der in diesem Fall in der Anwesenheit von immunologisch aktivem, autotransplantierten Milzgewebe liegen könnte.

Zusammenfassung aller klinisch gesicherten Funktionen von Milzregeneraten

Eine gesicherte, wissenschaftlich begründete Beurteilung der Funktionsfähigkeit von iatrogenen Milzreplantaten ist zur Zeit noch nicht möglich, da die am Menschen gesammelten Erfahrungen noch zu gering sind: Bis zum Jahr 1981 wurden (einschließlich der 4 beschriebenen eigenen Fälle) in der medizinischen Weltliteratur erst 19 Fallberichte veröffentlicht, die in Tab. 58 zusammengefaßt sind.

Aus diesen Einzeldarstellungen läßt sich ersehen, daß heterotopes Milzgewebe wahrscheinlich tatsächlich imstande ist, verschiedene milztypische Funktionen zu erfüllen, wobei die Effektivität von der Masse des implantierten Gewebes und dem Alter der Patienten abzuhängen scheint. Zu diesen Funktionen gehören:

- die Fähigkeit zur (pathologischen) Blutbildung. Sie wurde von Benjamin (18) anhand von Regeneratbiopsien und erythrokinetischen Studien bei einem 4jährigen Patienten mit congenitaler Osteopetrosis (Albers-Schönberg-Krankheit) nachgewiesen;
- die Fähigkeit, durch Speicherung und/oder Abbau von Blutzellen die Größe des peripheren Leukocyten- und Thrombocytenpools im Normbereich zu halten. Sie scheint jedoch nach Untersuchungen von Aigner (1, 2) und nach eigenen Beobachtungen nur bei älteren Kindern vorhanden zu sein, während Patienten, die im Neugeborenenalter splenektomiert wurden, trotz Reimplantation von Milzgewebe erhöhte Leukocyten- und Thrombocytenzahlen aufweisen. Auffallenderweise wird auch nach einer Splenektomie ohne anschließende Milzreplantation eine Thrombocytose um so häufiger gefunden, je geringer das Operationsalter ist;
- die Fähigkeit, abnorm geformte Erythrocyten aus dem Blutstrom abzufiltern. Seufert (245) konnte bei 6 Patienten, denen er das gesamte Milzgewebe in homogenisierter Form eingepflanzt hatte, einen völlig normalen relativen Anteil von "pitted erys" feststellen, während deren Zahl nach einer Reimplantation von nur 30 % des Milzgewebes, wie sie

- in einem Fall durchgeführt wurde, grenzwertig hoch war;
- die Fähigkeit, erythrocytäre Einschußkörper aus den Zellen zu entfernen. Aigner und Seufert fanden im peripheren Blut ihrer Patienten keine Jollykörper, was auf eine effektive Ausübung der "pitting function" durch die Milzimplantate hinweist. Bei den eigenen Patienten konnten die Einschußkörper jedoch in 2 Fällen nachgewiesen werden, wobei wahrscheinlich die Masse des reimplantierten Gewebes bei diesen Kindern zu gering war;
 - möglicherweise die Fähigkeit zur immunologischen Aktivität. Die proteinchemische Analyse des Serums ergab sowohl bei den Patienten von Aigner und Seufert als auch bei den eigenen Patienten normale Werte für IgG, IgA, IgM, C₃ und C₄. Im eigenen Kollektiv wurde außerdem die Titerhöhe verschiedener spezifischer Antikörper bestimmt, wobei im Gegensatz zu splenektomierten Patienten ohne Reimplantation mit einer Ausnahme keine erniedrigten Werte gefunden wurden;
 - die Fähigkeit zur Clearance und Phagocytose von Fremdpartikeln. Sie ist wahrscheinlich die klinisch bedeutendste Funktion von autochtonem wie heterotopem Milzgewebe, da die bakterielle Filtration als Hauptaufgabe der Milz in der Infektionsabwehr von einer normalen Phagocytoseleistung abhängig ist.
- Ebenso wie Benjamin und Aigner konnten auch wir in isotopendiagnostischen Studien bei allen untersuchten Fällen am Implantationsort eine Anreicherung von ^{99m}Tc feststellen, die als Beweis für eine gute Clearanceleistung der Milzregenerate gewertet werden kann.
- Seufert führte bei seinen 7 Patienten eine Szintigraphie mit radioaktiv markierten Human-Serum-Albumin-Millimikrosphären durch, die vom RES phagocytiert, proteolysiert und über die Niere ausgeschieden werden. Die Kinetik dieser struktur- und zirkulationsabhängigen Vorgänge war bei allen Patienten identisch mit den Messungen an Probanden mit normaler Milz.
- Nach Meinung des Autors ist noch ungeklärt, "ob die erneute Opsonin-Produktion, die wieder ermöglichte Filtration

durch das Transplantat oder beides für die normalisierte Phagocytose und Ingestion verantwortlich ist".

Tierexperimentelle Studien von Okinaga (195) weisen darauf hin, daß der durch Milzreplantate gewährleistete relative Schutz vor einer iatrogenen Pneumokokkeninfektion nicht auf einer "erneuten Opsoninproduktion", sondern hauptsächlich auf einer verbesserten Bakterien-clearance beruht.

9.4 Schlußfolgerung

Welche praktischen Schlüsse lassen sich nun aus den tierexperimentellen und klinischen Erfahrungen für die Milzreimplantation beim Menschen ziehen? Kann man irgendwelche Richtlinien hinsichtlich Patientenauswahl, Lokalisation und technischer Ausführung der Replantation und Implantatmenge festlegen?

Bei der Auswahl geeigneter Patienten sollte zunächst auf das Lebensalter geachtet werden. Tierversuche (169) wie klinische Beobachtung (25, 190) haben gezeigt, daß das Milzgewebe von Kindern weitaus regenerationsfähiger ist als das von Erwachsenen. Wir selbst konnten feststellen, daß das Wachstum von Milzimplantaten bei einem wenige Wochen alten Säugling wesentlich ausgeprägter war als bei einem 13jährigen Mädchen.

Seufert führte allerdings auch bei erwachsenen Patienten (bis 43 Jahre) eine Replantation von Milzparenchym durch, dessen Regeneration er szintigraphisch nachweisen konnte.

Da in zahlreichen Tierversuchen (z.B. 58, 210) gezeigt wurde, daß die Funktionsfähigkeit von heterotopem Milzgewebe weitaus der von autochtonem Milzgewebe unterlegen ist, sollte eine Rückverpflanzung nur dann in Betracht gezogen werden, wenn der Schweregrad der Milzverletzung organerhaltende Maßnahmen nicht zuläßt.

In diesem Fall ist die - auch bei ausgedehnten Rupturen durchführbare - partielle Splenektomie der totalen Splenek-

tomie mit anschließender Reimplantation vorzuziehen, selbst wenn dabei große Teile des Organs entfernt werden müssen. Eine Kombination von Teilresektion und Rückverpflanzung des restlichen Parenchyms ist wahrscheinlich nicht sinnvoll, da nach tierexperimenteller Erfahrung (169) ein Wachstum von Implantaten nur dann zu erwarten ist, wenn vorher die gesamte Milz herausgenommen wurde.

Implantationsort

Was den Implantationsort betrifft, konnte in verschiedenen Tierversuchen (210, 238) die größere Wirksamkeit peritonealer und retroperitonealer gegenüber subkutanen oder intramuskulären Replantaten gezeigt werden. Dabei soll der venöse Anschluß an das portale System und die daraus resultierende doppelte Filtration des Blutes in Milz und Leber eine wesentliche Rolle spielen.

Nach Ansicht von Seufert (245) bietet sich das große Netz als Implantationsort an, da es gut durchblutet ist, eine große Fläche aufweist und aus derselben embryonalen Anlage wie die Milz stammt. Der Autor weist darauf hin, daß es zur Verhütung von splenosisbedingten Adhäsionen erforderlich sei, das Milzgewebe in allseitig geschlossenen Taschen (z. B. komplett verschlossenes, zusammengerolltes Netz) gegen den übrigen Bauchraum abzuschließen.

Die besten operativen Bedingungen für ein komplikationsloses Anwachsen von Milzimplantaten sind nach Meinung von Seufert dann gegeben, wenn das Milzgewebe in homogenisierter Form dünn auf dem großen Netz verstrichen und dieses anschließend eingerollt wird.

Größe der Implantate

Als wichtigste Voraussetzung für die Einheilung und Funktionsfähigkeit von Milzfragmenten hat sich im Tierversuch die Partikelgröße erwiesen. Tavasolli (277) konnte zeigen, daß das Fragmentgewicht bei Ratten einen Grenzwert von 100 mg nicht überschreiten sollte, da sonst die Regenerationsfähigkeit wie-

der abnimmt. Größere Teilchen fallen völlig der Nekrose anheim und sind somit unbrauchbar.

Bei 3 unserer 4 Patienten wurde das Milzgewebe in Form von größeren zusammenhängenden Gewebemassen eingepflanzt. Es ist wahrscheinlich, daß eine Fragmentgröße von etwa 30 cm^3 , wie sie bei der ältesten Patientin im Operationsbericht beschrieben ist, für einen optimalen Regenerations- und Wachstumsprozeß zu groß ist.

Seufert schlägt vor, das Milzgewebe mit Hilfe einer Küchenraspel zu zerkleinern, da dadurch eine optimale Partikelgröße garantiert sei und der Zellverband innerhalb der Fragmente gewahrt bleibe.

Gesamtmasse der Implantate

Praktisch besonders wichtig ist auch das Problem der "kritischen Masse", die ein autochtones oder heterotopes Milzfragment haben muß, damit eine effektive Ausübung der milzspezifischen Funktionen im hämatologischen und immunologischen System gewährleistet ist.

Palmer (200) gelang es im Tierversuch, durch eine Replantation von nur 1/10 des Milzgewebes eine Postsplenektomie-Leukocytose zu verhindern. Bei einer Patientin unserer Klinik, deren Milzregenerat nach szintigraphischen Befunden ebenfalls 1/10 des ursprünglichen Milzvolumens enthielt, wurde eine völlig normale Leukocyten- und Thrombocytenzahl festgestellt. Bei einer neugeborenen Patientin von Aigner (1,2) war trotz einer Replantation von etwa 25 % des Milzparenchyms noch 5 Monate nach der Operation eine Thrombocytose nachweisbar, während bei 6 älteren Patienten (4 - 13 Jahre) des gleichen Autors nach einer Implantation von nur 12 - 15 ml lienalen Gewebes die Plättchenzahl völlig im Bereich der Norm lag. 25 - 30 % der ursprünglichen Milzmasse sind nach Untersuchungen von Aigner und Seufert ausreichend, um das Auftreten von Jollykörpern zu verhindern, während 10 % nach eigenen Erfahrungen offenbar zu wenig sind.

Nebenmilzen von nur 5 g Gewicht verursachten bei 3 Patienten, die wegen einer hämolytischen Anämie oder einem M. Werlhof splenektomiert wurden, einen Rückfall der Erkrankung (87). Andererseits sind bei asplenischen Patienten (sofern die Milz nicht wegen einer Ruptur entfernt wurde) in nahezu 100 % der Fälle Jollykörper nachweisbar, obwohl nach Untersuchungen von Pearson an 1 413 Kindern etwa 16 % aller Menschen eine oder mehrere Nebenmilzen besitzen, deren Gewicht meist zwischen 5 und 50 g liegt (48).

Der Grenzwert der kritischen Masse von Milzgewebe zur Ausübung immunologischer Funktionen wurde in zahlreichen Tierexperimenten untersucht (siehe Kap. 6.3.6. und 7.3.) Likhite (162) gelang es, bei splenektomierten Mäusen durch eine Replantation von nur 30 % der ursprünglichen Organmasse eine ebenso hohe Überlebensrate nach Pneumokokkeninfektionen zu erzielen wie bei Tieren mit intakter Milz. Interessanterweise konnten andere Untersucher, die das gesamte Milzgewebe replantierten, bei ähnlich konzipierten Versuchen keinerlei schützenden Effekt der Replante feststellen (58, 109, 239). Dickerman (76) berichtete, daß die Häufigkeit letaler Infektionen bei asplenischen Mäusen, die einer aerolisierten Suspension von Pneumokokken ausgesetzt wurden, durch eine Milzreplantation erheblich gesenkt werden konnte, wobei zwischen der Wirkung von 50 %-und 100 %-Implantaten kaum ein Unterschied bestand.

Verschiedene Untersucher stellten fest, daß bei einer subtotalen Splenektomie 30 - 70 % des Organs zurückbleiben müssen, damit eine effektive Bakterien clearance (58, 195), eine normale Bildung spezifischer Antikörper (58, 210) und ein ausreichender Infektionsschutz (303) gewährleistet sind. Van Wyck (304) beobachtete, daß die immunologische Kompetenz von autochtonen Milzfragmenten, gemessen am Titeranstieg heterophiler Antikörper nach Injektion von heterologen Erythrocyten, eine lineare Funktion der vorhandenen Milzmasse ist.

Sollten diese Versuchsergebnisse auch auf die Replantation von Milzgewebe beim Menschen übertragbar sein, muß man mit Seufert im Hinblick auf die notwendige Implantatmasse sagen,

daß immer "alles verfügbare Material reimplantiert" werden sollte.

Nachdem auf den letzten Seiten die beste Methode des operativen Vorgehens diskutiert wurde, sollen zum Schluß noch ein paar Gedanken zur Nachbehandlung der operierten Patienten angeführt werden: Tierversuche haben gezeigt, daß das Wachstum und die Funktionsfähigkeit von retikuloendothelialelem Gewebe abhängig sind von der von ihm geforderten Leistung. Wenn man Tiere mit Milzimplantaten einem hämolytischen Dauerstreß unterwirft, der die Phagocytoseleistung des RES beansprucht, kommt es zu einem starken Wachstum der Regenerate (133).

Auch beim Menschen wurde beobachtet, daß ein chronischer Belastungsstreß durch wiederholte hämolytische Krisen oder rezidivierende Malariaanfälle zu einer Hypertrophie von heterotopem autotransplantierten Milzgewebe führen kann (52, 100).

Vielleicht wäre es möglich, auch bei Patienten mit iatrogenen Milzimplantaten durch eine mehrfach wiederholte, intravenöse Zufuhr von inerten, nicht toxischen Partikeln die Phagocytosekapazität des RES zu belasten und dadurch eine "work-hypertrophy" der Regenerate zu induzieren.

Tabelle 58.

Zusammenfassung aller bisher veröffentlichter Fälle von Milztransplantationen unter Einschluss von 4 eigenen Fällen

Autor	n	Alter	Diagnose	Replante		Ort	Funktionsprüfung		Funktion
				Größe	Gesamt- masse	Zahl % der Milz	nach	durch	
Benjamin et al. 1979	1	4 J.	Splenomegalie	3x4x12 cm	51 g	3	50 %	Peritoneal- kompartiment	Blutbildung Anreicherung von 99 mTc, 59 Fe, 51Cr
Aigner et al. 1980	1	Neuge- borenen	Geburtstraum. Milzruptur	1 mm		viele	25 %	Peritoneal- tasche Bauchdecke	Anreicherung von 99 mTc IgG, IgA, IgM, normal nicht vorhanden Thrombocytose
Aigner et al. 1981	6	4-13 J.	traumatische Milzruptur	homoge- nisiert	12 - 15 ml			Omentum- blätter	Anreicherung von 99 mTc IgM normal normal
Seufert et al. 1981	7	6-43 J.	Polytrauma	geras- pelt			30 % (Fall 1) sonst 100 %	Omentum- blätter	Phagocytose und Proteolyse normal nicht vorhanden normal, Fall 1 : erhöht
eigene Fälle 1980	a)	17 Tage	Magenperforation	Hirse- korn	1 Tee-löffel	viele		retroperi- toneal	IgG, A, M, G ₂ , C ₄ normal nicht erniedrigt
	b)	3 Tage	Ruptur		1			retroperi- toneal	spez. Ak-Filter Fall a: ja fall b: ø erhöht erhöht
	c)	10 J.	Ruptur		1			retroperi- toneal	Anreicherung von 99 mTc IgG, A, M, C ₃ , C ₄ normal
	d)	12 J.	Cyste	2x4x4 cm		1	15 %	retroperi- toneal	spez. Ak-Filter Fall C: ø fall d: ja normal normal

10. ZUSAMMENFASSUNG

Die gesunde Milz übt eine Vielzahl von Funktionen im hämatologischen System wie auch im Abwehrsystem aus. Durch Produktion, Speicherung und Abbau zellulärer Blutelemente reguliert sie deren Zahl (Leukocyten, Thrombocyten) und Morphologie (Erythrocyten) und hält die Größe des peripheren Pools konstant.

Als Teil des RES phagocytiert sie inerte und antigen wirk-same Fremdkörper, wobei ihre Effektivität in Abwesenheit von präformierten Antikörpern größer als die der Leber ist.

Als Teil des lymphatischen Systems produziert sie frühe Anti-körper vom IgM-Typ gegen Antigene, die mit dem Blutstrom zuge-führt werden und ist ein wichtiger Syntheseort für Opsonine (wahrscheinlich auch für das phagocytosefördernde Tetrapeptid "Tuftsin").

Eine Splenektomie führt zu langfristigen, z. T. wahrscheinlich irreversiblen Veränderungen, die auch bei der Untersuchung von 102 asplenischen Patienten der Kinderchirurgischen Klinik der Universität München in folgender Häufigkeit festgestellt wer-den konnten:

- hämatologisches System: Thrombocytose (29,4 %), Leukocytose (47,1 %), Auftreten von erythrocytären Einschlusskörpern (alle Patienten ohne vorausgegangene Milzruptur) und abnorm geformten Erythrocyten (20 %), Verschiebungen im Differential-blutbild (relative Lymphocytose (49 %)), Monocytose (28,4 %), Eosinophilie (20,6 %), Neutropenie)
- Abwehrsystem: verzögerte Clearance von partikulären Anti-genen (v. a. im nicht immunen Organismus), herabgesetzte Transformationsbereitschaft der Lymphocyten nach mikrobieller Stimulation, gestörte Kooperation zwischen B- und T-Zellen, Aktivitätsanstieg der inhibitorisch aktiven Monocyten, Be-einträchtigung der primären humoralen Immunantwort auf intra-

venös zugeführte Antigene durch mangelnde IgM-Bildung, Anstieg der Serumkonzentration von IgG, IgA, C₃, C₄ und Abfall des IgM-Spiegels (im eigenen Patientengut durchwegs signifikante Änderungen), Störung des alternativen Weges der Komplementaktivierung, verminderte Serumaktivität von Tuftsin. Eine Untersuchung der Titerhöhe von Antikörpern gegen gram-negative Erreger bei 25 eigenen Patienten ergab erniedrigte Werte für Klebsiella (57 %), Proteus (57 %) und Pseudomonas aer. (71 %), erhöhte Werte für E. coli (71 %).

Als Folge dieser Funktionsstörungen kommt es im asplenischen Organismus zu einer Abwehrschwäche gegenüber Protozoen -, viralen und vor allem bakteriellen Infektionen. Etwa 4 - 5 % aller splenektomierten Kinder erkranken an schweren Post-splenektomie-Infektionen, die sich zumeist als Sepsis oder Meningitis manifestieren, zu etwa 70 % durch Pneumokokken verursacht werden, häufig einen fulminanten Verlauf zeigen und in 40 - 60 % der Fälle einen letalen Ausgang haben. Die Inzidenz ist umso höher, je schwerer die Grunderkrankung und je niedriger das Operationsalter ist und beträgt z. B. nach der Entfernung einer rupturierten Milz bei Kindern etwa 1 %.

In einem eigenen Kollektiv von 150 milzexstirpierten Kindern traten postoperativ bei 17 Patienten insgesamt 22 schwere Infektionen auf (Morbidity 11,3 %), an denen 7 Kinder verstarben (Mortality 4,1 %, Letality 31,8 %). Die Infektionshäufigkeit betrug bei einem Operationsalter unter 4 Jahren 36,4 % (Mortality 13,6 %), bei älteren Kindern 4,7 - 8,9 % (Mortality 2,3 - 3,6 %). Die höchste Morbidity fand sich bei Patienten mit intraoperativen Milzverletzungen, M. Hodgkin und schweren Anämieformen, während von den Kindern mit leichteren Grunderkrankungen (Sphärocytose, ITP, Milzruptur) kein einziges erkrankte.

Das Infektionsrisiko hält wahrscheinlich lebenslang an, ist aber am größten in den ersten 3 postoperativen Jahren, wo 75 - 90 % (im eigenen Patientengut etwa 90 %) der Erkrankungsfälle auftreten. Nach posttraumatischer Splenektomie ereignen

sich jedoch nur 40 - 44 % der Infektionen innerhalb von 3 Jahren nach der Operation. Der durchschnittliche zeitliche Abstand beträgt hier 5,6 Jahre.

Als Infektionsprophylaxe wird empfohlen:

- die vierteljährliche Gabe von Immunglobulinen bei Kindern unter 2 Jahren;
- eine mehrjährige Antibiotikaprophylaxe (Penizillin oder Ampizillin), deren Effektivität allerdings umstritten ist;
- die Impfung mit Pneumokokkensächaridantigen, die eine 90 %ige Schutzwirkung gegen 14 bzw. 17 Serotypen besitzt und bei Kindern rein rechnerisch etwa 80 % aller Pneumokokkeninfektionen verhüten kann. Sie sollte 4 - 6 Wochen vor einer Splenektomie, bei Lymphompatienten 4 - 6 Wochen vor Beginn der Radio- oder der Chemotherapie durchgeführt werden. Revakzinationen sind nach 3 Jahren möglich und vor allem bei Grunderkrankungen mit höherem oder längerem Infektionsrisiko (traumatische Milzruptur) empfehlenswert.

Von den 161 in den Jahren 1967 bis 1981 splenektomierten Patienten unserer Klinik erhielten 43 eine Impfung mit Pneumokokkenpolysaccharid, die jedoch bei 2 Kindern das Auftreten einer (in einem Fall fatalen) Pneumokokkensepsis nicht verhindern konnte.

Die beste Prophylaxe gegen schwere Postsplenektomie-Infektionen ist die Milz selbst. Eine Splenektomie sollte deshalb möglichst spät (im besonderen nicht vor dem 5. Lebensjahr) erfolgen und grundsätzlich erst dann durchgeführt werden, wenn alle alternativen Therapiemöglichkeiten, die für den Patienten ein geringeres Risiko darstellen, ausgeschöpft sind.

Die breiteste Skala von alternativen Behandlungsmaßnahmen existiert bei der

- Lymphogranulomatose in Form der "progressive staging laparotomy" (Entscheidung für oder gegen eine diagnostische Splenektomie abhängig von der Histologie abdominaler Lymphknoten, die bei einer Laparotomie entnommen werden), der partiellen Splenektomie und möglicherweise der Reimplantation von histologisch untersuchtem, nicht befallenen Milzgewebe;

- portalen Hypertension in Form von Shunt- und Sperroperationen, Milzarterienligatur, Milzverlagerung usw.;
- Milzruptur in Form von organerhaltenden Maßnahmen (Ligatur der A. lienalis oder der Segmentarterien, Elektro-, Licht- und Laserkoagulation, Applikation von Gewebeklebstoffen, Übernähung von Milzrissen, partielle Splenektomie). Bei Kindern ist eine konservative Behandlung unter Monitorkontrolle möglich, wenn die klinische Situation stabil ist und keine Symptome eines stärkeren Blutverlustes auftreten.

Die reparativen Verfahren der Milzchirurgie scheinen auch bei ausgedehnten Milzverletzungen erfolgreich zu sein; bei über 200 Fällen, die bisher in der Literatur beschrieben sind, wurde keine einzige postoperative Komplikation beobachtet.

Ist eine Splenektomie unumgänglich, weil große Teile des Organs zerstört sind, die Blutzufuhr unterbrochen ist oder der Zustand des Patienten den zusätzlichen Zeitaufwand organerhaltender Maßnahmen nicht zuläßt, kann der Versuch unternommen werden, den Organismus durch eine Reimplantation von Milzgewebe vor den fatalen Auswirkungen des Milzverlustes zu schützen.

Die Fähigkeit von Milzgewebe, an geeigneten Orten (z.B. in der Peritonealhöhle) Absiedlungen zu bilden, die (vor allem bei Beanspruchung des RES) zu beträchtlicher Größe heranwachsen können, wurde durch zahlreiche Tierversuche und durch das klinische Phänomen der Splenose (= Autotransplantation von traumatisch versprengtem Milzgewebe) bewiesen.

Im Tierexperiment zeigten sich Milzimplantate imstande, die Entwicklung einer Postsplenektomie-Leukocytose und -Thrombocytose zu verhindern, geschädigte Erythrocyten abzubauen, Radiokolloide, Tuscheartikel und Mikroorganismen zu phagocytieren und Antikörper gegen intravenös injizierte heterologe Erythrocyten und Pneumokokken zu bilden.

Die schützende Wirkung vor iatrogenen Pneumokokkeninfektionen war in verschiedenen Versuchen unterschiedlich stark

ausgeprägt und in jedem Fall der Effektivität von autochthonem Milzgewebe nach Teilresektion unterlegen.

Das heterotope Milzgewebe einer Splenose besitzt die Fähigkeit, erythrocytäre Einschußkörper "auszumelken", abnorm geformte Erythrocyten abzufiltern und Radiokolloide zu speichern. Der Infektionsschutz ist jedoch umstritten, da einige Fälle von letalen Postsplenektomie-Infektionen trotz autotisch nachgewiesener Splenose beschrieben wurden.

Über die Funktionsfähigkeit von iatrogen reimplantiertem, heterotopen Milzgewebe lassen sich beim Menschen noch keine gesicherten Aussagen treffen, da in der Weltliteratur bis zum Jahr 1981 erst 19 Fälle (einschließlich 4 eigener Fälle) veröffentlicht wurden.

Aus den Einzelberichten läßt sich jedoch ersehen, daß die Milzreplantate offensichtlich imstande sind, verschiedene lienale Funktionen auszuüben: Blutbildung, Speicherung und/oder Abbau von Leukocyten und Thrombocyten, Sequestration von abnorm geformten Erythrocyten, Entfernung von erythrocytären Einschußkörpern ("pitting function"), Speicherung von Radiokolloiden, Phagocytose und Proteolyse von Human-Serum-Albumin-Millimikrosphären.

Bei zwei eigenen replantierten Patienten wurde die Phagocytosefähigkeit der Milzregenerate isotopendiagnostisch (mit ^{99m}Tc) untersucht und bestätigt. Eine effektive Ausübung der milzspezifischen "pitting function" konnte nur bei zwei von vier replantierten Kindern nachgewiesen werden, die beide eine Milzruptur erlitten hatten und infolgedessen möglicherweise zusätzliches traumatisch versprengtes Milzgewebe besaßen. Alle vier Patienten hatten eine relative Lymphocytose, die beiden jüngeren Kinder außerdem eine Thrombocytose und Leukocytose.

Die Fähigkeit von Milzimplantaten zur immunologischen Aktivität ist aufgrund der geringen Fallzahl nicht beurteilbar. Bei den vier eigenen Patienten befanden sich die Serumkonzentrationen von IgG, IgA, IgM, C_3 und C_4 im Bereich der Norm; die Antikörpertiter gegen gramnegative Bakterien waren normal oder erhöht.

Die tierexperimentellen und klinischen Erfahrungen mit der traumatischen Autotransplantation und iatrogenen Reimplantation von Milzgewebe erlauben es, gewisse Kriterien für das operative Vorgehen zu entwickeln, die optimale Bedingungen für die Regeneration und die Funktionsfähigkeit der Implantate gewährleisten sollen. Solche Kriterien können aufgestellt werden hinsichtlich der

- Patientenauswahl: die Operation sollte vor allem bei jüngeren Patienten durchgeführt werden, da die Regenerationsfähigkeit von Milzgewebe wie auch die Gefährdung des Organismus durch einen totalen Milzverlust mit steigendem Alter abnimmt.
- Lokalisation: Als günstigster Implantationsort bietet sich das große Netz an, da es gut durchblutet ist, eine große Fläche aufweist und in zusammengerollter Form das Milzgewebe gut gegen die restliche Bauchhöhle abschließt, so daß die Gefahr späterer Adhäsionen gering ist.
- Partikelgröße: Das Gewebe sollte in Form kleinerer Zellverbände eingepflanzt werden, da größere Milzfragmente nekrotisch werden. Zur Homogenisierung des Parenchyms kann z.B. eine Raspel verwendet werden;
- erforderlichen Gewebemasse: Es sollte immer alles verfügbare Material reimplantiert werden, da nach tierexperimentell gewonnenen Erfahrungen die immunologische Kompetenz von Milzgewebe eine lineare Funktion der vorhandenen Masse ist.

11. LITERATURVERZEICHNIS

1. Aigner,K., Schwemmle,K., Dobroschke,J., Hild,P., Henneking,M., Bauer,M., Teuber,J. und Schwetlik, G.: Reimplantation von Milzgewebe nach geburtstraumatischer Milzruptur. Langenbecks Arch.Chir. 354:39 (1981)
2. Aigner,K., Dobroschke,J., Hild,P., Bauer,M. und Teuber,J.: Reimplantation von Milzgewebe nach traumatischen Läsionen beim Kind. Dtsch.Med.Wschr. 51:1781 (1981)
3. Ambsbough,D.F., Precott,B., Baker,P.H.: Effect of splenectomy on the expression of regulatory cell activity J.Immunol. 121:1483 (1978)
4. Ammann,A.J., Addiego,J., Wara,D.W., Lubin,B., Smith,B., Mentzer,W.C.: Polyvalent pneumococcal-polysaccharide immunisation of patients with sickle cell anemia and patients with splenectomy. N.Engl.J.Med. 297:897 (1977)
5. Andersen,V., Cohn,J., Sorensen,S.F.: Immunological studies in children before and after splenectomy. Acta Paediatr. Scand. 65:409 (1976)
6. Annexton,M.: Autotransplantation of spleen tissue after trauma: encouraging evidence. JAMA 241:437 (1979)
7. Anonymus: Indications for pneumococcal vaccine (editorial) Lancet I: 251 (1981)
8. Aronson,D.Z., Scherz A.W., Einhorn A.H., Becker,J.M., Schneider, K.M.: Nonoperative management of splenic trauma in children: A report of six consecutive cases. Pediatrics 60:482 (1977)
9. Baker,C.C., Miller,C.L., Trunkey,D.D., Lim,R.C.: Identity of mononuclear cells which compromise the resistance of trauma patients. J.Surg.Res. 26:478 (1979)
10. Balfanz,J.R., Nesbit,M.E.Jr., Jarvis,C.: Overwhelming sepsis following splenectomy for trauma. J.Pediatr. 88:458 (1976)
11. Barker,N.W., Tagaard,K.K., Walters,W. and Priestley,J.T.: A statistical study of postoperative venous thrombosis and pulmonary embolism. I. Incidence in various types of operations. Mayo Clin.Proc. 15:769 (1940)

12. Bednarik,T., Cajthamlova,H.: Splenectomy as a stimulus of antibody formation. *Folia Biol.* 17:196 (1971)
13. Begemann,H., Gehle,W.: Die Auswirkungen der posttraumatischen Splenektomie. *Dtsch.Med.Wschr.* 84:449 (1959)
14. Begemann,H.: Die Splenektomie bei Lymphogranulomatose-(Hodgkin-)Kranken. *Med.Klin.* 70:591 (1975)
15. Begemann,H., Rastetter,J.: Folgen und gutachtliche Bewertung der Milzentfernung. *Chirurg.* 42:494 (1971)
- 16.. Belohradsky,B.H., Däumling,S., Roos,R.: Postsplenektomie-Infektionen und Pneumokokkenimpfung im kinderchirurgischen Bereich. *Z.Kinderchir.* 35:140 (1982)
17. Bengmark,S., Börjesson,B., Joelsson,B., Lunderquist,A., Sigstedt,B.: Subcutaneous transposition of the spleen: A method for treatment of complications in portal hypertension? *Ann.Surg.* 189:75 (1979)
18. Benjamin,J.T., Kamp,D.M., Shaw,A., Mc Millan,C.W.: Alternatives to total splenectomy: two case reports. *Pediatr.Surg.* 13:137 (1978)
19. Berchthold,R.: Elektive Eingriffe zur Behandlung der portalen Hypertension. *Chirurg* 51:427 (1980)
20. Biggar,W.D., Bogart,D., Holmes,B., Good,R.A.: Impaired phagocytosis of pneumococcus type 3 in splenectomized rats. *Proc.Soc.Exp.Biol.Med.* 139:903 (1972)
21. Bisno,A.L.: Hyposplenism and overwhelming pneumococcal infection: A reappraisal. *Amer.J.Med.Sci.* 262:101 (1971)
22. Björkholm,M., Askergren,J., Hölm,G., Mellstedt,H.: Long-term influence of splenectomy on immune functions in patients with Hodgkin's disease. *Scand.J.Haematol.* 24:87 (1980)
23. Blaszczyk,N., König,A., Meier zu Eissen,P.: Beurteilung des Körperschadens nach Splenektomie wegen Milzruptur unter besonderer Berücksichtigung des Verhaltens der Immunglobuline. *Zbl.Chir.* 101:556 (1976)
24. Blaszczyk,N., Meier zu Eissen,P., Müller,G.M.: Das Verhalten der Immunglobuline von traumatisch bedingten Milzrupturen. *Dtsch.Gesundh.Wesen* 30:2039 (1975)
25. Böhm,N. und Wybitul,K.: Autotransplantation von Milzgewebe nach traumatischer Milzruptur (traumatische Splenose) *Chirurg* 51:158 (1980)

26. Boer, J. de, Summer-Smith, G., Downie, H.G.: Partial splenectomy. Technique and some hematologic consequences in the dog. *J.Pediatr.Surg.* 7:378 (1971)
27. Bogart, D., Biggar, W.D., Good, R.A.: Impaired intravascular clearance of pneumococcus type-3 following splenectomy. *J.Reticulo.Soc.* 11:77 (1971)
28. Boles, T.E.Jr., Haase, G.M., Hamoudi, A.B.: Partial splenectomy in staging laparotomy for Hodgkin's disease: an alternative approach. *J.Pediatr.Surg.* 13:581 (1978)
29. Bonnet-Gajdos, M., Berger, J.-P., Gerota, J., Vergoz, D., Ferrer, M., Gruner, M., Lasfargues, G.: L'asplénie. Etude de 21 sujets splénectomisés dans l'enfance pour traumatisme. *La Nouvelle Presse Med.* 10:313 (1981)
30. Borek, F., Battisto, J.R., Fabian, P.: Distribution of sheep red blood cells in tissues of normal and hereditarily spleenless mice. *Fed.Proc.* 28:432 (1969)
31. Borzini, P., Nembri, P.: Risk of infection in asplenic patients. *N.Engl.J.Med.* 298:633 (1978)
32. Bowman, C.A., Van Wyck, D.B., Witte, M.H., Witte C.C.: Antibody formation by subcutaneous and omental splenic autotransplants in rats. *Am.J.Med.Wom.Assoc.* 32:409 (1977)
33. Brands, W., Joppich, I., Lochbühler, H.: Anwendung von hochkonzentriertem Human-Fibrinogen in der Kinderchirurgie - ein neues Therapieprinzip. *Z.Kinderchir.* 35:159 (1982)
34. Breu, H., Reimer, E.E., Schneider, R.: Spätuntersuchungen nach Milzentfernung beim Gesunden. *Med.Klin.* 36:1176 (1952)
35. Breaster, D.C.: Splenosis: Report of two cases and review of the literature. *Am.J.Surg.* 126:14 (1973)
36. Bruntsch, U., Beersiek, F., Eigler, F.W., Grub, R., Lessen, H., van, Löhr, G.-W., Musshoff, K., Schmidt, C.G., Slanina, J.: Primäre und sekundäre explorative Laparotomie und Splenektomie bei Lymphogranulomatose. *Dtsch.Med.Wschr.* 102:1799 (1977)
37. Bucsi, R.A., Borek, F., Battisto, J.R.: Splenic replenishment of synergistic ability to bone marrow and thymic cells of neonatally splenectomized CBA-mice. *J.Exp.Med.* 136:761 (1972).
38. Bürki, H., Luscietti, P., Pedrinis, E., Schädeli, J., Hess, M.W., Cottier, H.: Milz und Antikörperbildung. *Schweiz.Med.Wschr.* 104:135 (1974).

39. Buntain,W.A., Lynn,H.B.: Splenorraphy: Changing concepts for traumatized spleens. *Surgery* 86:748 (1979)
40. Burrington,J.D.: Surgical repaire of a reptured spleen in children. *Arch.Surg.* 112:417 (1977)
41. Calavrezos,A., Hausmann,K., Kuse,R.: Explorative Laparotomie und Splenektomie bei Morbus Hodgkin
Dtsch.Med.Wschr. 106:1069 (1981)
42. Carlisle,H.N., Saslaw,S.: Properdin levels in splenectomised persons. *Proc.Soc.Biol.Med.* 102:150 (1959)
43. Cates,K.L., Gerrard,J.M., Giebink,G.S., Lund,M.E., Bleeker,E.Z.,Lau,S., O'Leary,M.C., Krivit,W., Quie,P.G.: A penicillin-resistant pneumococcus. *J.Pediatr.* 93:624 (1978)
44. Chaimoff,C., Dover,D., Pick,J.A., Pinkhas,J.: Serum immunoglobulin changes after accidental splenectomy in adults
Am.J.Surg. 136:332 (1979)
45. Charleux,H. et al.: Les splénectomies "d'indication hématologique". Indications, résultats précoces.
J.Chir. 114:413 (1977).
46. Chilcote,R., Boehner,R., Hammond,D.: Tufts-in-unimportant or forgotten? *N.Engl.J.Med.* 295:454 (1977)
47. Cioffiro ,W., Schein,C.J., Gliedman,M.L.: Splenic injurie during abdominal surgery. *Arch.Surg.* 111:167 (1976)
48. Claret,J., Morales,L., Montaner,A.: Immunological studies in the postsplenectomy syndrome. *J.Ped.Surg.* 10:59 (1975)
49. Clarkson,B., Dowling,M., Gee,T., Cunningham,J., Stopfon,S., Knapper,W., Chaganti,R.: Radical therapy for chronic granulocytic leukemia. *Abstr.Vol.16th Int.Congr.Hemat.,Kyoto* (1976)
50. Cleve,H., Heckner,F., Schoen,R.: Das morphologische Substrat der idiopathischen thrombopenischen Purpura im Lichte neuer pathogenetischer Erkenntnisse.
Schweiz.Med.Wschr. 88:323 (1958)
51. Cohen,A., Markenson,A.L., Schwartz,E.: Transfusion requirements and splenectomy in thalassämia. *J.Pediatr.* 97:100 (1980)
52. Cohen,E.A.: Splenosis. Review and report of subcutaneous splenic implant. *Arch.Surg.* 69:777 (1954)

53. Cohen, J.T., Higgins, G.R., Powars, D.R., Hays, D.M.: Staging laparotomy for Hodgkin's disease in children. Arch.Surg. 112: 948 (1977)
54. Cohn, J.: Thrombocytopenia in childhood: an evaluation of 433 patients. Scand.J.Haematol. 16:226 (1976)
55. Constantopoulos, A., Najjar, V.A., Wish, J.B., Necheles, T.H., Stollbach, L.L.: Defective phagocytosis due to tuftsin deficiency in splenectomized subjects. Am.J.Dis.Child. 125:663 (1973)
56. Constantoulakis, M., Trichopoulos, D., Augoustaki, O., Economidou, J.: Serum immunoglobulin concentrations before and after splenectomy in patients with homozygous β -Thalassemia. J.Clin.Pathol. 31:546 (1978)
57. Cooney, D.R., Swanson, S.E., Dearth, J.C., Dewanjee, M.K. and Telander, R.L.: Heterotopic splenic autotransplantation in prevention of overwhelming postsplenectomy infection. J.Ped.Surg. 14:336 (1979)
58. Cooney, D.R., Dearth, J.C., Swanson, S.E., Dewanjee, M. and Telander, R.L.: Relative merits of partial splenectomy, splenic reimplantation and immunization in preventing postsplenectomy infection. Surgery 86:561 (1979)
59. Cormia, F.E.Jr., Campos, L.T.: Infections after splenectomy. Ann.Int.Med. 78:149 (1973)
60. Corry, J.M., Polhill, R.B., Edmonds, S.R., Johnston, R.B.: Activity of alternative complement pathway after splenectomy: Comparison to activity in sickle cell disease and hypogammaglobulinemia. J.Pediatr. 95:964 (1979)
61. Covelli, V.H., Sise, H.S., Norman, J.C.: Factor VIII (AHF) activity: Index of normal and transplanted splenic function in the rat. Fed.Proc. 27:373 (1958)
62. Craig, R.P., Bate, C.M., Humphries, G.: Hazards of splenectomy Lancet II:1351 (1976)
63. Crosby, W.H., Benjamin, N.R.: Frozen spleen reimplanted and challenged with Bartonella. Am.J.Pathol. 39:119 (1961)
64. Crosby, W.H.: Splenectomy in hematologic disorders. N.Engl.J.Med. 286:1252 (1972)
65. Cutbush, M., Morrison, P.L.: Relation between characteristics of blood-group antibodies in vitro and associated pattern of red-cell destruction in vivo. Brit.J.Hemat. 4:115 (1958)
66. Dahm, K.: Aspekte der Splenektomie. Med.Klin. 74:1772 (1979)

67. Dailey,M.O., Coleman,M.O., Kaplan,H.S.: Radiation-induced splenic atrophy in patients with Hodgkin's disease and Non-Hodgkin's lymphoms. *N.Eng.J.Med.* 302:251 (1980)
68. Davis,C., Alexander,R.W., de Young,H.D.: Splenosis: A sequel to traumatic rupture of the spleen. *Arch.Surg.* 86:523 (1963)
69. Dearth,C., Gilchrist,G.S., Telander,R.L., Burgert,E.O.Jr., Ritts,R.E.: Coincidental viral infection in the pathogenesis of overwhelming postsplenectomy infection (OPSI) *Pediatr.Res.* 12:490 (1978)
70. Dearth,C., Gilchrist,G.S., Telander,R.L., O'Connell,M.J., Weiland,L.H.: Partial splenectomy for staging Hogdkin's disease: Risk of falsenegative results. *Engl.J.Med* 299:345 (1978)
71. De Carvalho,J.F., Borel,Y., Miescher,P.A.: Influence of splenectomy in rats on the formation of 19 S and 7 S antibodies. *Immunology* 12:505 (1967)
72. De Cuitiis,A., Polley,M.J., Metakis,L.J., Peterson,M.: Immunologic defect of the alternative pathway-of-complement activation postsplenectomy:A possible relation between splenectomy and infection. *J.Nat.Med.Assoc.* 70:667 (1978)
73. Desforbes,J.F., Rutherford,C.J., Piro,A.: Hodgkin's disease *N.Engl.J.Med.* 301:1212 (1979)
74. Dessler,R.K., Ultmann,J.E.: Risk of severe infections in patients with Hodgkin's disease or lymphoma after diagnostic laparotomie and splenectomy. *Ann.Int.Med.* 77:143 (1972)
75. Dickerman,J.D.: Splenectomy and sepsis: a warning *Pediatrics* 63:938 (1979)
76. Dickerman,J., Horner,S.R., Cail J.A. and Gump,D.W.: The protective effect of intraperitoneal splenic autotransplants in mice exposed to an aerolized suspension of Type III *Streptococcus pneumoniae*. *Blood* 54:354 (1979)
77. Diehl,V., Schaadt,M., Kalden,R.J., Hagedorn,Ch., Schmidt,N., Deinhard,J.: Der Einfluß der Splenektomie auf den Immunstatus von Hogdkin-Patienten. *Klin.Wschr.* 56:809 (1978)
78. Dostal,G.: Der Einfluß des Splenektomie-Zeitpunktes auf die Überlebenszeitverlängerung nach Nierentransplantation bei der Ratte. *Langenbecks Arch.Chir.(Suppl.):*250 (1977)
79. Downey,C., Catanzaro,A., Ninnemann,J.C., Peters,R.M., Shackford,S.R.: Long-term depressed immunocompetence of patients splenectomized for trauma.*Surg. Forum* 31:41 (1980)

80. Ein, S.H., Simpson, J.S., Stephens, C.A.: Nonoperative management of traumatized spleen in children: How and why
J.Ped.Surg. 13:117 (1978)
81. Ellis, E.F. and Smith, R.T.: The role of the spleen in immunity. *Pediatrics* 37:111 (1966)
82. Enright, L.P., Trueblood, H.W., Nelsen, T.S.: The surgical diagnosis of abdominal Hodgkin's disease. *Surg.Gynecol.Obstet.* 130:852 (1970)
83. Eraklis, A.J., Kevy, S.V., Diamond, L.K., Gross, R.E.: Hazard of splenectomy in childhood. *N.Engl.J.Med.* 276:1225 (1967)
84. Eraklis, A.J., Filler, R.M.: Splenectomy in childhood: A review of 1413 cases. *J.Pediatr.Surg.* 7:382 (1972)
85. Erickson, W.D., Burgert, O.E., Hugh, B.L.: The hazard of infection following splenectomy in childhood. *Am.J.Dis.Child* 116:1 (1968)
86. Essellier, A.F., Morandi, L., Stein, R.: Milz und Glucocorticoid-Eosinopenie. *Dtsch.Med.Wschr.* 80:84 (1955)
87. Evans, T.S., Spinner, S., Piccolo, P., Swirsky, M., White, R. and Kieseewetter, W.: Recurrent hypersplenism due to accessory spleen. *Acta haemat.* 10:350 (1953)
88. Fasching, M.C. and Cooney, D.R.: Reimmunization and splenic autotransplantation: A long-term study of immunologic response and survival following pneumococcal challenge
J.Surg.Res. 28:449 (1980)
89. Fischer, M., Mitrou, P.S., Hübner, K., Hauk, H., Lennert, K.A.: Die Splenektomie bei Morbus Hodgkin. *Dtsch.Med.Wschr.* 99:402 (1974)
90. Fitzpatrick, J.E.P., Kennedy, C.C., Mc Geown, M.G., Oreopoulos, D.G., Robertson, J.H., Soyannwo, M.A.G.: Human case of piroplasmiasis (babesiosis). *Nature* 217:861 (1968)
91. Fleming, C.R., Dickson, E.R., Harrison, E.G.: Splenosis: Autotransplantation of splenic tissue. *Am.J.Med.* 61:414 (1976)
92. Ford, W.L.: Lymphocyte migration and immune responses
Proc.Allergy 19:1 (1975)
93. Fryd, D.S., Sutherland, D.E.R., Simmons, R.L., Ferguson, R.M., Kjellstrand, C.M., Najarian, J.S.: Results of a prospective randomised study on the effect of splenectomy versus no splenectomy in renal transplant patients. *Transplant.Proc.* 13:48 (1981)

94. Garamella, J.J., Hay, L.J.: Autotransplantation of spleen: splenosis. *Ann.Surg.* 140:107 (1954)
95. Gavrillis, P., Rothenberg, S.P., Roscoe, G.: Correlation of low serum IgM levels with absence of functional splenic tissue in sickle cell disease syndromes. *Am.J.Med.* 57:542 (1974)
96. Gehrman, G.: Milz und normaler Thrombocytenhaushalt. in: *Die Milz.* Springer; Berlin-Heidelberg-New-York (1970)
97. Gerhart, A., Scior, H.: Über die Häufigkeit der Ruptur von Laparotomiewunden. *Zbl.Chir.* 12:730 (1958)
98. Gershon, R.K.: T cell control of antibody production. *Contemp.Top.Immunobiol.* 3:1 (1974)
99. Giebink, G.S., Faker, J., Kim, Y., Shiffman, G.: Serum antibody and opsonic responses to vaccination with pneumococcal capsular polysaccharide in normal and splenectomised children. *J.Infect.Dis.* 141:404 (1980)
100. Gill, A.J.: Traumatic autograft of splenic tissue in the body wall. *J.Lab.Clin.Med.* 29:247 (1944)
101. Gill, F.M.: Hematologic indications for splenectomy in pediatrics. *Am.J.Ped.Hem.Onc.* 2:41 (1980)
102. Goffinet, D.R., Glatstein, E.J., Merigan, T.C.: Herpes zoster-varicella infections and lymphoma. *Ann.Int.Med.* 76:235 (1972)
103. Goldberg, A., Hutchison, H.E., Mac Donald, E.: Radiochromium in the selection of patients with haemolytic anaemia for splenectomy. *Lancet* i:109 (1966)
104. Gopal, V., Bosna, A.L.: Fulminant pneumococcal infections in "normal" asplenic hosts. *Arch.Intern.Med.* 137:1526 (1977)
105. Gotoff, S.P.: The secondary immunodeficiencies Stiehm, E.R., Fulginati, V.A.: Immunologic disorders in infants and children. Philadelphia: Saunders 2.ed., 419 (1980)
106. Gottlob, R., Donas, P.: Replantation von Milzteilen nach Splenektomie. Untersuchungen zur Funktion der Regenerate. *Langenbecks Arch.Chir.* 334:990 (1973)
107. Gramlich, F., Fischer, J., Dullien, K., Laschtowitz, P.: Die Milz bei Lebererkrankungen. in: *Die Milz.* Springer; Berlin-Heidelberg-New-York (1970)
108. Gramlich, F., Fischer, J., Blank, H.: Immunglobuline und Intra-kutanteste nach Splenektomie. in: *Die Milz.* Springer; Berlin-Heidelberg-New-York (1970)

109. Greco,R.S., Alvarez,F.E.: Protection against pneumococcal bacteremia by partial splenectomy. *Surg.Gynecol.Obstet.* 152:67 (1981)
110. Griffini,L. and Tizzoni,G.: Etude experimentale sur la reproduction partielle de la rate. *Arch.Ital.Biol.*4:303 (1883)
111. Grinblat,J., Gilboa,Y. : Overwhelming pneumococcal sepsis 25 years after splenectomy. *Am.J.Med.Sci.* 270:523 (1975)
112. Guthy,E., Kiefhaber,P., Nath,G., Kreitmeier,A.: Infrarot-Kontakt-Koagulation. *Klinische Anwendung an Leber und Milz. Langenbecks Arch. Chir.* 348:105 (1979)
113. Haller, J.A., Jones,E.L.: Effect of splenectomy on immunity and resistance to major infections in early childhood: Clinical and experimental study. *Ann.Surg.* 163:902 (1966)
114. Hamelmann,H., Grabiger,A.: Spätergebnisse nach Splenektomie. *Münch.Med.Wschr.* 17:832 (1965)
115. Hancock,B.W., Bruce,L., Ward,A.M., Richmond,J.: Changes in immune status in patients undergoing splenectomy for the staging of Hodgkin's disease. *Br.Med.J.* 1:313 (1976)
116. Hartel,W., Großpietsch,W.: Chirurgische Gesichtspunkte bei Morbus Hodgkin. *Deutsches Ärzteblatt* 11:651 (1980)
117. Hathaway,W.E., Mull.M.M., Githens,J.H., Groth,C.G., Marchioro,T.L., Starzl,T.E.: Attempted spleen transplant in classical hemophilia. *Transplantation* 7:73 (1969)
118. Haug,H., Meyer,W., Walter,J.: Enzymaktivitäten im menschlichen Serum nach posttraumatischer Milzexstirpation. *Klin.Wschr.* 43:49 (1965)
119. Hays,D.M., Hittle,R.E., Isaacs,H.Jr., Karon,M.R.: Laparotomy for the staging of Hodgkin's disease in children. *J.Pediatr.Surg.* 7:517 (1972)
120. Hellman,S.: Current studies in Hodgkin's disease. What laparotomy has brought. *N.Engl.J.Med.* 290:894 (1974)
121. Hellriegel,K., Gharib,M., Helbig,D., Gross,R.: Indikationen zur Splenektomie im Kindes- und Erwachsenenalter. *Chirurg*50:472 (1979)
122. Hess,C.E., Ayers,C.R., Sandusky,W.R., Carpenter,M.A., Wetzel,R.A., Mohler,D.N.: Mechanism of dilutional anemia in massive splenomegaly. *Blood* 47:629 (1976)

123. Hirsch,Y., Dacie,V.: Persistent post-splenectomy thrombocytosis and thrombo-embolism: a consequence of continuing anemia. *Br.J.Haemat.* 12:44 (1966)
124. Hodan,R.P.: The risk of splenectomy. A review of 310 cases. *Am.J.Surg.* 119:709 (1970)
125. Höllerl ,G., Höfler,H., Stenzl,W., Tscheliessnigg,K.H., Hermann,W.,Dacar,D.: Versorgung von Milzverletzungen mittels Fibrinklebung. *Chir.Praxis* 28:41 (1981)
126. Höllwarth,M., Breisach,G.: Zur konservativen Therapie der posttraumatischen Milzruptur. *Chirurg* 49:711 (1978)
127. Holschneider,A.M., Däumling,S., Strasser,B., Belohradsky,B.H.: Erfahrungen mit der heterotopen Autotransplantation von Milzgewebe im Kindesalter. *Z.Kinderchir.* 35:145 (1982)
128. Holschneider,A.M., Kricz-Klimek,H., Strasser,B., Däumling,S., Belohradsky,B.H.: Komplikationen nach Splenektomie im Kindesalter. *Z.Kinderchir.* 35:130 (1982)
129. Hosea,W.S., Brown,E.J., Hamburger,M.L., Frank,M.M.: Opsonic requirements for intravascular clearance after splenectomy *N.Engl.J.Med.* 304:245 (1981)
130. Huang,N.N., Sheng,K.T., Pilling,M.D.: Antibody response to VI Antigen administered subcutaneously and intravenously following splenectomy in children. *Am.J.Child* 100:699 (1960)
131. Imbach,P., Baradun,S., Baumgartner,C., Hirt,A., Hofer,F., Wagner,H.P.: High-dose intravenous Gammaglobulin therapie of refractory in particular idiopathic thrombocytopenia in childhood. *Helv.Paediatr.Acta* 46:81 (1981)
132. Jacob,H.S.: Born again to work again. *N.Engl.J.Med.* 298:415 (1978)
133. Jacob,H.S., Mac Donald,R.A., Jandl,J.H.: Regulation of spleen growth und sequestering function. *J.Clin.Invest.* 42:1476 (1963)
134. Jacobson,S.J., De Nardo,G.L.: Case report: Splenosis demonstrated by splenic scan. *J.Nucl.Med.* 12:570 (1971)
135. Johnston,R.B., Polhill,R.B.Jr., Pruitt,K.M.: Kinetic hemolytic assay of the alternative pathway: deficient activity in sera from some hypogammaglobulinemic and splectomised individuals. in: *Clinical aspects of the complement system.* Hrsg.: W.Opferkuch, K.Rother, D.R.Schultz. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, Berlin, New York. S.84 (1978)

136. Kaboth,W.: Von der splenopathischen Markhemmung zum Hyper-splenismus. *Med.Klin.* 76:209 (1981)
137. Kaiser,E., Rindt,W., Zimmermann,W.: Die Rolle der Milz im endokrinen Geschehen. *Acta hepato-splenol* 11:321 (1964)
138. Kalpaktisoglou,P.K., Good,R.D.: Mortality and five classes of mouse immunglobulins in early splenectomy. *Int.Arch.Allergy Appl.Immunol.* 44:697 (1973)
139. Karle,H.: The site of abnormal erythrocyte destruction during experimental fever. *Brit.J.Haemat.* 15:475 (1968)
140. Kauffman,H.M., Swanson,M.K., Gregor,W.R., Rodgers,R.E., Fox,P.S. :Splenectomy in renal transplantation. *Surg.Gynecol.Obstet.* 139:33 (1974)
141. Keramidas,D.C.: The ligation of the splenic artery in the treatment of traumatic rupture of the spleen. *Surgery* 85:530 (1979)
142. Khalifa,A.S., Lusher,J.M., Cejka,J., Zuelzer,W.W.: Immuno-globulins in idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood. *Acta heamat.* 56:205 (1976)
143. Kitchens,C.S. : The syndrome of post-splenectomy fulminant sepsis.Case report and review of the literature. *Am.J.Med.Sci.* 274:303 (1977)
144. Köglmeier,R.: Postsplenektomie-Infektionen und Pneumokokkenimpfung. *Inaug.Dissertation München* 1982
145. Krampol,S.: Das Verhalten der IgG-, IgA-, IgM-, C₃-, C₄-, Transferrin-, α_1 -, Antitrypsin- und Haptoglobulin-Konzentrationen im Serum im Laufe der Entwicklung vom Neugeborenen zum Erwachsenenalter. Richtwertermittlung mit Hilfe der kinetischen Nephelometrie. *Inaug.Dissertation München* 1982
146. Lacombe,M.: Chirurgie radicale des anévrysmes de l'artère splénique sans splénectomie. *La Nouvelle Presse Med.* 10:142 (1981)
147. Lair,S.U., Brown,A. and Lozzio,B.B.: Induction of interferon in hereditarily splenic mice with and without a neonatal spleen cell transplant.*Proc.Soc.Exp.Biol.Med.* 146:475 (1974)
148. Lankowsky,P., Shende,A., Karayalcin,G., Aral,I.: Staging laparotomy and splenectomy: Treatment and complications of Hodgkin's disease in children. *Am.J.Haematol.* 1:393 (1976)

149. Leibstseder, F., Dittrich, P., Villinger-Kwerch, H.: Die Wirkung der Splenektomie auf das Blutbild der weißen Labortourismusratte. *Folia Heamat.* 2:167 (1958)
150. Lennert, J.A.: Indikationen zur Splenektomie im Kindesalter. *Z.Kinderchir.* 11:297 (1972)
151. Lennert, K.A., Saenger, M.D., Mondorf, W.: Splenektomie-bedingte S ätveränderungen. *Münch.Med.Wschr.* 111:190 (1969)
152. Lennert, K.A., Kollmar, M. und Schmidt, G.: Verhalten der Immunglobuline G, A und M des Alpha-1-Antitrypsins und Alpha-2-Makroglobulins nach Splenektomie im Kindesalter. *Münch.Med.Wschr.* 115:1979 (1973)
153. Lennert, K.A., Mondorf, W., Kollmar, M.: Wundheilungsstörungen nach Splenektomie. *Münch.Med.Wschr.* 112:146 (1970)
154. Lennert, K.A., Mondorf, W.: Zur Ätiologie der Wundheilungsstörung und vermehrten Infektionsanfälligkeit nach Splenektomie. in: *Die Milz.* Springer. Berlin-Heidelberg-New-York (1970)
155. Leung, L.-S.E., Szal, G.J., Drachman, R.H.: Increased susceptibility of splenectomized rats to infection with *Diplococcus pneumoniae*. *J.Infect.Dis.* 126:507 (1972)
156. Leuthner, G.: Die Bestimmung des Antikörpertititers mit Hilfe der indirekten Hämagglutination. MTA, Sonderdruck aus Heft 1 (1975)
157. Levinson, A.J., Silvers, W.K.: Effect of splenectomy on the induction of high degrees of tolerance to skin allografts in rats. *Cell.Immunol.* 6:149 (1973)
158. Libre, E.P., Cowan, D.H., Watkins, S.P.Jr., Shulman, N.R.: Relationships between spleen, platelets and Factor VII Levels. *Blood* 31:358 (1968)
159. Likhite, V.V.: Evidence of immunological activity in heterotopic autotransplanted splenic tissue in DBA/2 mice. *Cell.Immunol.* 12:382 (1974)
160. Likhite, V.V.: Immunological impairment and susceptibility to infection after splenectomy. *JAMA* 236:1376 (1976)
161. Likhite, V.V.: Opsonin and leukophilic -globulin in chronically splenectomized rats with and without heterotopic autotransplanted splenic tissue. *Nature* 253:742 (1975)
162. Likhice, V.V.: Protection against fulminant sepsis in splenectomized mice by implantation of autochthonous splenic tissue. *Acta Hemat.* 6:443 (1978)

163. Linker,H., Maier,T., Reuter,H., Junginger,T.: Plättchenzahl und Plättchenfunktion nach Splenektomie.
Dtsch. Ärzteblatt 14:677 (1981)
164. Lipson,R.L., Bayrd,E.D., Watkins,C.H.: The postsplenectomy blood picture. *Amer.J.Clin.Path.* 32:526 (1959)
165. Livaditis,A., Sandberg,G.: Splenic autotransplantation An experimental study. *Z.Kinderchir.* 29:148 (1980)
166. Löhr,G.W., Arnold,H., Blume,K.G., Slanina,J.: Indikation zur Splenektomie bei hämatologischen Erkrankungen.
Dtsch.Med.Wschr. 100:1186 (1975)
167. Mackie,W.J. and Miller,D.F.: Splenosis: a case report and some considerations on the function of splenotic tissue.
Brit.J.Surg. 60:56 (1973)
168. Manning,D.M., Luparello,F.J., Arena,V.C.: Herpes zoster after splenectomy. *JAMA* 243:53 (1980)
169. Marine,D., Manley,O.T.: Homeotransplantation and autotransplantation of spleen in rabbits. *J.Exp.Med.* 32:113 (1920)
170. Markowitz,M.: Eradication of rheumatic fever, an unfulfilled hope. *Circulation* 41:1077 (1970)
171. Mc Clure,P.D.: Idiopathic thrombocytopenic purpura in children: Diagnosis and management. *Pediatrics* 55:68 (1975)
172. Mc Fadzean,A.J., Tsang,K.C.: Antibody formation in cryptogenic splenomegaly. II. Response to antigen infected subcutaneously. *Tr.Roy.Soc.Trop.Med. & Hyg.* 50:438 (1956)
173. Mc.Millan,R., Longmire,R.L., Yelenosky,R. et al.: Quantitation of platelet-binding IgG produced in vitro by spleens from patients with idiopathic thrombocytopenic purpura.
N.Engl.J.Med. 291:812 (1974)
174. Meeker,W.R.,Jr., Richardson,J.D., West,W.O., Parker,J.C.: Clinical evaluation of laparotomy in Hodgkin's disease.
Arch.Surg. 105:222 (1972)
175. Mellby,O.J.: Spleen and immunity. in: *Die Milz.* Springer. Berlin-Heidelberg-New-York. (1970)
176. Merikanto,J., Runskanen,O., Eskola,J., Ruletü,P., Louhimo,J.: Immunologic consequences of neonatal splenectomy.
Pediatr.Surg. 15:651 (1980)
177. Myerson,R.M., Stout,R., Havens,W.P.: Production of antibody by splenectomized persons. *Am.J.Med.Sci.* 234:297 (1957)

178. Milatovic,D., Machka,K., Heck,W., Braveny,I.: Serotypes and antimicrobial susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* in West Germany. *Infection* 9:220 (1981)
179. Millard,R.E., Banerjee,D.K.: Changes in T and B blood lymphocytes after splenectomy. *J.Clin.Pathol.* 32:1045 (1979)
180. Mitchell,R.J., Peters,M.V., Brown,T.S., Rideout,D.: Laparotomy for Hodgkin's disease: Some surgical observations. *Surgery* 71:694 (1972)
181. Modell,B.: Total management of thalassaemia major. *Arch.Dis.Child* 52:489 (1977)
182. Mondorf,W.,Lennert,K.A., Kollmar,M.: Quantitative Immunglobulinbestimmungen bei posttraumatisch Splenektomierten. *Klin.Wschr.* 47:533 (1969)
183. Monfardini,S., Bajetta,E., Arnold,C.A.: Herpes zoster infection in malignant lymphoma: Influence of splenectomy and intensive treatment. *Eur.J.Cancer* 11:51 (1975)
184. Monier,J.C.: Antigenic competition between two sequentially acting antigens. Immunsuppressive effect of T-cells in spleen and lymphnodes of mouse. *J.Immunol.* 115:644 (1975)
185. Morgenstern,L., Shapiro,S.J.: Techniques of splenic conservation. *Arch.Surg.* 114:449 (1979)
186. Morgenstern,L.: The avoidable complications of splenectomy. *Surg.Gynecol.Obstet.* 145:515 (1977)
187. Morris,D.H., Bullock,F.D.: The importance of the spleen in resistance to infection. *Ann.Surg.* 70:513 (1919)
188. Najjar,V.A.: The clinical and physiological aspect of tuftsin deficiency syndromes exhibiting defective phagocytosis. *Klin.Wschr.* 57:751 (1979)
189. Neidhardt,B., Hartwich,G., Schwemme,K., Hermanek,P., Seiler,G.: Explorative Laparotomie und Splenektomie bei Lymphogranulomatose. *Dtsch.Med.Wschr.* 100:1487 (1975)
190. Neilan,B.A., Perry,J.F.Jr.: Persistence of vacuolated RBCs after splenectomy in adults. *JAMA* 243:1741 (1980)
191. Nitsche,D., Thiede,A., Zierott,G.: Postoperative Veränderungen der Immunglobuline nach Splenektomie. *Langenbecks Arch. Chir.* 340:213 (1976)

192. Noack,L., Müller,G.M. und Gdanietz.K.: Veränderungen der Immunglobuline und Infektionsanfälligkeit nach Splenektomie im Kindesalter. Pädiatr.Grenzgeb. 17:37 (1978)
193. Nordoy,A.: The spleenless state in man. in: Die Milz. Springer. Heidelberg-Berlin-New-York (1970)
194. Norman.J.C., Covelli,V.H., Sise,H.S.: Transplantation of the spleen. Experimental cure of hemophilia. Surgery 61:1 (1968)
195. Okinaga,K., Giebink,G.S., Rich,R.H., Baes,T.J., Krishnanaik, D., Leonard,S.L.: The effect of partial splenectomy on experimental pneumococcal bacteremia in an animal model. Pediatr.Surg. 16:717 (1981)
196. Ostendorf,P., Freund,M.: Pneumokokkenvakzine nach Splenektomie? Internist 22:171 (1981)
197. Overturf,G.D., Powars,D., Baraff,L.J.: Bacterial meningitis and septicemia in sickle cell disease. Am.J.Dis.Child 131:784 (1977)
198. Pabst,R.: Die Milz, ein'überflüssiges Organ? Med.Klin. 76:210 (1981)
199. Pachter,H.L., Hofstetter,S.R., Spencer,F.C.: Evolving concepts in splenic surgery. Splenorrhaphy versus splenectomy and postsplenectomy drainage: experience in 105 patients. Ann.Surg.194:262 (1981)
200. Palmer,J.G., Kemp,J.,Cartwright,G.,Wintsale,M.M.: Effects of splenectomy on total leukocyte count in albino rats. Blood 6:3 (1951)
201. Passl,R., Eibl,M., Egkher,E.: Immunologische Untersuchungen nach Splenektomie im Kindesalter aus traumatischer Ursache. Zbl.Chir. 103:560 (1978)
202. Pearson,H.A.: Splenectomy: Its risks and its roles. Hospital Practice 15:85 (1980)
203. Pearson,H.A., Johnston,D.K., Smith,A., Touloukian,R.J.: The born-again spleen. Return of splenic function after splenectomy for trauma. N.Engl.J.Med. 298:1389 (1978)
204. Pedersen,B., Videback,A.: On the late effects of removal of the normal spleen. Acta Chir.Scand. 131:89 (1966)
205. Perla,D.: Regeneration of autoplasmic splenic implants. Ann.J.Path.12:665 (1939)

206. Perla,D., Marmorston-Gottesman J.: The protective effect of autoplasic splenic transplants on the Bartonella anemia of splenectomized rats. J.Exp.Med. 52:131 (1930)
207. Philippart,A.J., Hight,D.W.:Splenectomy in childhood. Altered concepts of management. Am.J.Ped.Hem.Onc. 1:61 (1980)
208. Polhill,R.B.Jr., Johnston,R.B.Jr.: Diminished alternative complement pathway activity after splenectomy. Pediatr.Res. 9:333 (1975)
209. Ponassi,A., Morra,L., Bruzzi,P., Parodi,G.B., Sacchetti,C.: Influence of the spleen on the blood distribution of the leucocytes producing colony-stimulating activity (CSA) in man. Blut 42:41 (1981)
210. Pringle,K.C., Rowley,D., Burrington,J.D.: Immunologic response in splenectomized and partially splenectomized rats. Pediatr.Surg. 15:531 (1980)
211. Quan,S., Casteman,B.: Splenic vein thrombosis following transthoracic gastrectomy and incidental splenectomy. N.Engl.J.Med. 240:835 (1949)
212. Ratner,M.H., Garrow,E., Valda,V., Shashikumar,V.L., Somers, L.A.: Surgical repair of the injured spleen. Pediatr.J.Surg. 12:1019 (1977)
213. Rice,H.M., James,P.D.: Ectopic splenic tissue failed to prevent fatal pneumococcal septicaemia after splenectomy for trauma. Lancet I:567 (1980)
214. Robbins,J.B., Pearson,H.A.: Normal response of sickle cell anemia patients to immunization with Salmonella vaccines. J.Pediatr. 66:877 (1965)
215. Robertson,D.A.F., Simpson,F.G., Losowsky,M.S.: Blood viscosity after splenectomy. Br.Med.J. 283:573 (1981)
216. Robinette,C.D., Fraumeni,J.Jr.: Splenectomy and subsequent mortality of veterans of the 1939-45 war. Lancet II:127 (1977)
217. Romball,C.G., Weigle,W.O.: Splenic role in the regulation of immune responses. Cell.Immunol. 34:376 (1977)
218. Roth,H., Daum,R., Bolkenius,M.: Partielle Milzresektion mit Fibrinklebung. Eine Alternative zur Splenektomie und Autotransplantation. Z.Kinderchir. 35:153 (1982)

219. Rothberg,H., Corallo,L.A., Crosby,W.H.: Observations on Heinz bodies in normal and splenectomized rabbits. *Blood* 14:1180 (1959)
220. Rowley,D.A.: Formation of circulating antibody in splenectomized human being following intravenous injection of heterologous erythrocytes. *J.Immunol.* 65:515 (1950)
221. Roy.M., Geller, J.S.; Increased morbidity of iatrogenic splenectomy. *Surg.Gynecol.Obstet.* 139:394 (1974)
222. Rozman,C., Triginer,J., Ribas-Mundo,M., Ferran,C., Visa,J., Conzales, D.: The value of laparotomy and splenectomy in the staging of 56 patients with Hodgkin's disease. *Acta haemat.* 50:321 (1973)
223. Rumler,W.: Immunchirurgie. *Dtsch.Med.Wschr.* 105:1506 (1980)
224. Sacchetti,C., Boccaccio,P., Ponassi,A., Morad,L.: Quantitation and distribution of neutrophilic granulocytes after splenectomy. *Abstr. Xth. Int.Congr.Haemat. Stockholm* (1964)
225. Sahiar,K., Schwartz,R.S.: The immunoglobulin-sequence. I. Arrest by 6-mercaptopurine and restitution by antibody, antigen or splenectomy. *J.Immunol.* 95:345 (1965)
226. Salzman,J.R., Kaplan,H.S.: Effect of prior splenectomy on hematologic tolerance during total lymphoid radiotherapie of patients with Hodgkin's disease. *Cancer* 27:471 (1971)
227. Sampson,D., Grotelueschen,O., Kauffman, H.M.: The human splenic suppressor cell. *Transplantation* 20:362 (1975)
228. Saslaw,S., Bouroncle,B.A., Wall,R.L., Doan,C.A.: Studies on the antibody response in splenectomized persons. *N.Engl.J.Med.* 261:120 (1959)
229. Schaadt.M., Diehl,V., Kalden,J.R., Schmidt,N., Laskewitz,E.: Langzeitauswirkungen der Splenektomie auf den Immunstatus von Hodgkin-Patienten in Abhängigkeit von der Therapieform. *Med.Klin.* 73:1381 (1978)
230. Schafer,A.J., Miller,J.B., Lester,E.P. et al.: Monoclonal gammopathie in hereditary spherocytosis: a possible pathogenetic relation. *Ann.Intern.Med.* 88:45 (1978)
231. Scheele,J.: Erste klinische Erfahrungen mit der Fibrinklebung bei traumatischer und intraoperativer Milzverletzung. *Chirurg* 52:531 (1981)
232. Schönlebe,H: Spätergebnisse nach operativer Milzentfernung. *Dtsch.Med.Wschr.* 75:823 (1950)

233. Schreiber, H., Schumpelick, V.: Zur Geschichte der Milzchirurgie. *Med. Welt* 27:1210 (1976)
234. Schröter, G.P.J., West, J.C., Weil, R.: Acute bacteremia in asplenic renal transplant patients. *JAMA* 237:2207 (1977)
235. Schulak, J.A., Hill, J.L., Reckard, C.R., Simonian, S.J., Stuart, F.P.: Infections and functional consequences of splenectomy in adult renal transplant recipients. *J. Surg. Res.* 25:404 (1978)
236. Schulkind, M.L., Ellis, E.F.S., Smith, R.T.: Effect of antibody upon clearance of J-125- labelled pneumococci by the spleen and liver. *Pediatr. Res.* 1:178 (1967)
237. Schumacher, M.J.: Serum immunoglobulin and transferrin levels after childhood splenectomy. *Arch. Dis. Child* 45:114 (1970)
238. Schwartz, A.D., Dadash-Zadek, M., Goldstein, R., Luck, S. and Conway, J.J.: Antibody response to intravenous immunization following splenic tissue autotransplantation in Sprague-Dawley-Rats. *Blood* 49:779 (1977)
239. Schwartz, A.D., Goldthorn, J.F., Winkelstein, J.A., Swift, A.J.: Lack of protective effect of autotransplanted splenic tissue to pneumococcal challenge. *Blood* 51:475 (1978)
240. Scully, R.F., Galdabini, J.J., My Neely, B.U.: Case records of the Massachusetts General Hospital, Case 36 - 1973. *N. Engl. J. Med.* 293:547 (1975)
241. Seeler, R.A., Metzger, W., Mufson, M.: Diplococcus pneumoniae infections in children with sickle cell anemia. *Am. J. Dis. Child* 123:8 (1972)
242. Seitanidis, B., Mihas, A., Angelopoulos, B.: Serum immunoglobulins in β -thalassaemia after splenectomy. *Acta haemat.* 46:267 (1971)
243. Selwyn, J.G.: Heinz bodies in red cells after splenectomy and after phenacetin administration. *Brit. J. Haemat.* 1:137 (1955)
244. Sen, N.N., Kumar, S. and Mangolik, V.S.: Role of the spleen in the maintenance of peripheral leucocytes. *Indian. J. Med. Res.* 45:15 (1957)
245. Seufert, R.M., Böttcher, W., Munz, D. und Heusermann, U.: Erste klinische Erfahrungen mit der heterotopen Autotransplantation der Milz. *Chirurg* 52:525 (1981)

246. Sherman,N.J., Asch,M.J.: Conservative surgery for splenic injuries. *Pediatrics* 61:267 (1978)
247. Sherman, R.: Perspectives in management of trauma to the spleen:1979 Presidential Address, American Association for the Surgery of Trauma. *J.Trauma* 20:1 (1980)
248. Shinefield,J.R., Steinberg,C.R., Kaye,D.: Effect of splenectomy of mice inoculated with *Diplococcus pneumoniae*. *J.Exp.Med.* 123:777 (1966)
249. Shute,P.G.: Splenectomy and susceptibility to Malaria and Babesia infection. *Br.Med.J.* I:516 (1975)
250. Singer,D.B.: Postsplenectomy sepsis: in: Rosenberg H.S., Bolande,R.P. eds. *Perspectives in Pediatric pathology*. Chicago: Year Book Medical Publishers285 (1973)
251. Sloyer,J.L.,Mc.Guire,J.K., Shyder,R.S.: Electrokinetic separation of pneumococcal polysaccharides: Potential for increased immunogenicity.*Fed.Proc.* 40:1123 (1981)
252. Smidt.N., Laufer,N., Grover,N.B., Freund,H.R., Charazi,J.: The influence of splenic tissue implantation upon platelet population in rabbits. *Surg.Gynecol.Obstet.* 153:717 (1981)
253. Smit,P., Oberholzer,D., Hayden.Smith,S., Koornhof,H.J., Hilleman,M.R.: Protective efficacy of pneumococcal polysaccharide vaccines. *JAMA* 238:2613 (1977)
254. Smith,C.H., Erlandson,M., Schulman,J., Stern,G.: Hazard of severe infections in splenectomized infants and children. *Proc. VI Intern.Congr.Intern.Soc.Hematology*. Boston.New York: Grune & Shatton 1958
255. Smith,C.H., Erlandson,M.E., Stern,G., Hilgartner,M.W.: Postsplenectomy infection in Cooleys anemia. *N.Engl.J.Med.* 266:737 (1962)
256. Spiers,A.S.D., Baikie,A.G., Galton,D.A.G., Richards,H.G.H., Wiltshaw,E., Goldman,J.M., Catovsky,D., Spencer,J., Peto,D.: Chronic granulocytic leukaemia: effect of elective splenectomy on the course of disease. *Br.med.J.* I:175 (1975)
257. Spirer,Z., Hauser,G.J., Hazaz,B., Joshua,H.: Autoimmune antibodies after splenectomy. *Acta haemat.* 63:230 (1980)
258. Spirer,Z., Zakuth,V., Diamant,S., Mondorf,W., Stefanescu,T., Stabinsky,Y., Fridkin,M.: Decreased tuftsin concentrations in patients who have undergone splenectomy. *Br.Med.J.* II:1574 (1977)

259. Staib,J., Kaiser,D.: Laparotomie und Splenektomie bei Lymphogranulomatose. Internist 15:79 (1971)
260. Steele,R., Han,T.: Effects of radiochemotherapie and splenectomy on cellular immunity in long-term survivors of Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. Cancer 42:133 (1976)
261. Steidle,C., Fateh-Moghadam,A., Lamerz,R., Huhn,D.: Quantitatives Verhalten der Immunglobuline bei Hodgkin-Patienten nach Splenektomie. Blut 30:331 (1975)
262. Steubenrauch,von: Verlust und Regeneration der Milz beim Menschen. Beitr.klin.Chir. 118:285 (1920)
263. Stiehm,E.R., Fulginiti,V.A.: Immunologic disorders in infants and children. W.B.Saunders Company, Philadelphia, London,Toronto 316 (1973)
264. Stögmann,W., Paky,F.: Postsplenektomiesepsis. Pädiat.Prax. 23:429 (1980)
265. Störmer,A., Kautzsch,E.: Die mesenchymale Reaktion beim Milzverlust des Gesunden. Med.Klin. 15:628 (1958)
266. Störmer,A.: Versicherungsmedizinische Fragen nach Verlust der gesunden Milz. Münch.Med.Wschr. 104:537 (1962)
267. Stolzenbach,G., Garbrecht,M., Delling,G.: Bedeutung der Splenektomie bei chronischer myeloischer Leukämie in der frühen und späten Phase. Dtsch.Med.Wschr. 102:889 (1977)
268. Stone,H.H., Stanley,D.G., Jarnette ,R.H.de: Postsplenectomy viral hepatitis. JAMA 199:851 (1967)
269. Storti,E., Bellesia,L., Lusvarghi,E., Mucci,P.: Leucocytic resistances in patients following splenectomy and the relation between the spleen and the viability of white blood cells. Ann.N.Y.Acad.Sci. 77:797 (1959)
270. Strauch,G.O.: Preservation of splenic function in adults and children with injured spleens. Am.J.Surg. 137:478 (1979)
271. Streicher,H.J.: Experimentelle Splenektomie in ihrer Wirkung auf Erythrocyten-Regeneration, Leukocyten-Regeneration und Blutungsschock. Langenbecks Arch.Chir. 293:245 (1960)
272. Streicher,H.J.: Indikation zur Splenektomie.Deutsches Ärzteblatt 35:2391 (1975)

273. Sullivan, J.L., Ochs, H.P., Schiffman, G., Hammerschlag, M.R., Miser, J., Vichinsky, E., Wedgwood, R.J.: Immune response after splenectomy. *Lancet* I:178 (1978)
274. Sutcliffe, S.B.J., Wrigley, P.F.M., Smyth, J.F., Webb, J.A.W., Tucker, A.K., Beard, M.E.J., Irving, M., Stansfeld, A.G., Malpas, J.S., Crowther, D., Whitehouse, J.M.A.: Intensive investigation in management of Hodgkin's disease. *Br.med.J.* II:1343 (1976)
275. Svehaug, S., Mandel, B.: Production and properties of poliomyelitis neutralizing antibody of rabbit origin. *Virology* 18:509 (1962)
276. Szasz, G., Lux, A.: Hämatologische Veränderungen nach Splenektomie. *Z.Ges.Inn.Med.* 16:63 (1961)
277. Tavassoli, M., Ratzan, R.J. and Crosby, W.H.: Studies on regeneration of heterotopic splenic autotransplants. *Blood* 41:701 (1973)
278. Thal, E.R., Shires, G.T.: Peritoneal lavage in blunt abdominal trauma. *Am.J.Surg.* 125:64 (1973)
279. Teir, H., Wikström, S.: Milz und Granulocytenhaushalt. in: *Die Milz.* Springer. Berlin-Heidelberg-New-York (1970)
280. Thurman, W.G.: Splenectomy and immunity. *Am.J.Dis.Child* 105:138 (1963)
281. Veenhoven, W.A., Halie, M.R., Stijnen, P.J., Nieweg, H.O.: Bacterial infections and thrombocytopenia in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Acta Haemat.* 62:159
282. Wagener, D.J.T., Geestman, E., Borgonjen, A., Haanen, C.: The influence of splenectomy on cellular immunologic parameters in Hodgkin's disease. *Cancer* 37:2212 (1976)
283. Waldman, J.D., Rosenthal, A., Smith, A.L., Shurin, S. and Nadas, A.S.: Sepsis and congenital asplenia. *J.Pediatr.* 90:555 (1977)
284. Walzer, P.D., Armstrong, D., Weisman, P., Tan, C.: Serum immunoglobulin levels in childhood Hodgkin's disease. Effect of splenectomy and long-term follow-up. *Cancer* 45:2084 (1980)
285. Wasi, C., Wasi, P.: Serum-immunoglobulin levels in thalassemia and the effects of splenectomy. *Lancet* II:237 (1971)
286. Webster, W.P., Reddick, R.L., Roberts, H.R., Penick, G.D.: Release of factor VIII (antiheamophilic factor) from perfused organs and tissues. *Nature* 213:1146 (1967)

287. Weiden,P.L., Blaese,R.M.: Hereditary thrombocytopenia: Relation to Wiskott-Aldrich syndrome with special reference to splenectomy. J.Pediatr. 80:226 (1972)
288. Weinstein,M.E., Govin,G.G., Rice,C.L., Virgilio,R.W.: Splenorrhaphy for splenic trauma. J.Trauma 19:692 (1979)
289. Weinreich,J.: Indikationen zur Splenektomie bei Blutkrankheiten. Ergebnisse d.inn. Med. 19:1 (1963)
290. Weitzman,S.A., Aisenberg,A.C., Siber,G.R., Smith,D.H.: Impaired humoral immunity in treated Hodgkin's disease. N.Engl.J.Med. 297:245 (1977)
291. Welter,H., Seifert,J., Nath,G., Kreitmair,A., Eberhardt,H., Gokel,J.M.: Blutstillung an Leber, Lunge und Milz mittels Infrarotkontaktkoagulator. Zbl.Chir. 105:94 (1980)
292. Westerhausen,M., Wörshofer,O., Gessener,U., Giuli,R.de, Gerber,S.: Immunologische Veränderungen nach posttraumatischer Splenektomie. Verh.Dtsch.Ges.Inn.Med. 83:847 (1978)
293. Whitaker,A.N.: The effect of previous splenectomy on the course of pneumococcal bacteremia in mice. J.Path.Bact. 95:357 (1968)
294. Widman,W.D., Laubscher,F.A., Davidson,S.J., Grenoble,R.A.: Effect of splenectomy and splenosis on the blood and platelet count and red cell morphology. Milit.Med. 136:15 (1971)
295. Wilde,J., Schabinski,G., Baudisch,E.: Die Bedeutung der Milz für das Properdinsystem.Acta hepat. 7:100 (1960)
296. Williams,R.G.: Microscopic structure and behavior of spleen autografts in rabbits. Am.J.Anat. 87:459 (1950)
297. Winkelmeier,M., Littmann,K., Traenhart,O., Tichy,G., Kuwert, E.K. und Eigler,F.W.: Veränderungen des humoralen und zellulären Immunsystems nach Splenektomie. Klin.Wschr. 59:485 (1981)
298. Winkelstein,J.A.: Opsonins: Their function, identity, and clinical significance. J.Pediatr. 82:747 (1973)
299. Winkelstein,J.A., Lambert,H.L.: Pneumococcal serum opsonizing activity in splenectomized children.J.Pediatr.47:430 (1975)
300. Wise,W.D.: Multiple peritoneal transplatation of splenic tissue following traumatic rupture of the spleen. Surg.Gynecol.Obstet. 96:427 (1953)

301. Witte,C.L., Corrigan,J.J., Witte,M.H., Wyck,D.B.van, O'Mara, R.E., Woolfenden,J.M.: Circulatory control of splenic hyperfunction in children with periphal blood dyscrasia. Surg.Gynecol.Obstet. 150:75 (1980)
302. Witte,C.L., Ovitt,T.W., Wyck,D.B.van, Witte,M.H., O'Mara, R.E., Woolfenden,J.M.: Ischemic therapie in thrombocytopenia from hypersplenismus. Arch.Surg 111:1115 (1976)
303. Wyck,D.B.van, Witte,M.H., Witte,C.L. and Thies,A.L.: Critical splenic mass for survival from experimental pneumococemia. J.Surg.Res. 28:14 (1980)
304. Wyck,D.B.van, Witte,M.H., Witte ,C.L., Strunk,R.C.: Humoral immunity in experimental hyposplenism. Surgery 84:134 (1978)
305. Zierott,G., Zenker,M., Thiede,A.: Veränderungen der Serumimmunglobulinkonzentrationen bei splenektomierten Patienten. Brun's Beitr.Klin.Chir. 220:804 (1973)

D a n k s a g u n g

Herrn Prof. Dr.med. A.M.Holschneider danke ich für die Überlassung des Themas sowie für seine stete Freundlichkeit und das Vertrauen, das er mir bei der Durchführung der Untersuchungen und der Abfassung dieser Arbeit entgegengebracht hat.

Außerdem möchte ich Herrn Privatdozent Dr.med. B.Belohradsky, der mir so oft freundlich und hilfreich zur Seite stand und mich immer wieder ermutigte, besonders herzlich für seine Unterstützung danken.

Mein Dank gilt ebenfalls Herrn Prof. Dr.med. Dipl.-Biochem. F. Bidlingmaier und dem Personal der klinischen Laboratorien für ihre Hilfe und freundliche Überlassung der Geräte.

Für die Erlaubnis zur Durchführung von Untersuchungen in ihrer Klinik danke ich Herrn Prof. Dr.med. H. Singer und Frau Dr.med. H. Kricz-Klimek.

Lebenslauf

Name: S t r a s s e r

Vorname: Brigitte Maria

Geburtsdatum: 21. Mai 1958

Geburtsort: München

Eltern: Dipl.Ing. (TU) Werner Strasser
Marguerite Strasser

Reifeprüfung: Mai 1977, Louise-Schröder-Gymnasium

Studium: Humanmedizin ab Wintersemester 1977/78
an der
Ludwig-Maximilians-Universität, München

Ärztliche
Prüfung: Mai 1984

